

**Regioselektive Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen an  
N-Heterozyklen (2-Trifluormethylchinolin und  
1,2,4-Triazol[4,3-a]pyridin)**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

**David Kuhrt**, Master of Science Universität Rostock

geb. am 22.05.1989 in Schwerin

Rostock, 25.04.2017

Erstgutachter: Prof. Dr. Peter Langer, Institut für Chemie, Universität Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. Andreas Schmidt, Institut für organische Chemie an der  
Technischen Universität Clausthal

**Promotionsarbeit**

**Institut für Chemie | Zur Erlangung des Dr. rer. nat.**

---

**Datum der Einreichung:** 06.02.2017

**Datum der Verteidigung:** 25.04.2017

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Eigenständigkeitserklärung .....	3
Danksagung .....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis .....	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Von der Biokatalyse zur Organometallkatalyse .....	12
1.2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	13
1.3 Theoretische Grundlagen .....	14
1.3.1 Suzuki Miyaura Kupplung.....	14
1.3.2 Verwendung von Phosphinen als Liganden .....	16
2 Regioselektive Suzuki Miyaura Reaktionen an poly-halogenierten 2-Trifluoromethyl- chinolinen.....	18
2.1 Vorkommen und Bedeutung von Chinolin .....	18
2.2 Synthese von polyhalogenierten 2-Trifluoromethylchinolin .....	21
2.3 Suzuki-Miyaura Reaktionen am 3,4,8-Tribromo-2-trifluoromethylchinolin .....	23
2.3.1 Triarylierung der Positionen 3,4 und 8 .....	23
2.4 Suzuki-Miyaura Reaktionen am 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoromethylchinolin.....	30
2.4.1 Selektive Monoarylierung an Position 8 .....	33
2.4.2 Selektive Diarylierung an den Positionen 3 und 8 .....	37
2.4.3 Selektive Arylierung am 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoromethyl- chinolin .....	39
2.4.4 Chemoselektive Aminierung an Position 4 .....	43
3 Regioselektive Suzuki-Miyaura Reaktionen am 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin .....	45
3.1 Vorkommen und Bedeutung von Triazolopyridinen .....	45

3.2 Synthese von 6,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin.....	47
3.3 Synthese von 6,8-Dichloro-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin.....	50
3.4 Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen am 6,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin .....	52
3.4.1 Selektive Monoarylierung an Position 8 .....	53
3.4.2 Diarylierung an Position 6 und 8.....	57
3.4.3 „One Pot Two Step“-Diarylierung an Position 6 und 8 .....	60
3.5 Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen am 6,8-Dichloro-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin .....	63
4 Zusammenfassung.....	68
5 Experimentalteil .....	68
5.1 Methoden .....	LXVIII
5.2 Experimentelle Daten zu Kapitel 2 Chinoline .....	II
2-(Trifluoromethyl)-3,4,8-tri(4-(trifluoromethyl)phenyl)chinolin (3c) .....	VI
N-Butyl-3,8-bis(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin-4-amin (7f) .....	XXVI
5.3 Experimentelle Daten zu Kapitel 3 Triazapyridine .....	XXVII
5.4 Daten Kristallstrukturanalyse .....	XLVI
Literaturnachweis.....	LV

## Eigenständigkeitserklärung

Doktoranden-Erklärung gemäß § 4 Absatz 1 Buchstaben g und h der Promotions-ordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Rostock.

Name: David Kuhrt

Anschrift: Südring 29, 18059 Rostock

Ich habe eine Dissertation zum Thema

„Stereoselektive Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen an N-Heterozyklen (2-Trifluormethylchinolin und -1,2,4-Triazol[4,3-a]pyridin)“

an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Rostock angefertigt. Dabei wurde ich von Herrn Prof. Dr. Peter Langer betreut.

Ich gebe folgende Erklärung ab:

1. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsvorhaben ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen/Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
2. Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den .....

(Unterschrift)

## Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Peter Langer und Dr. Peter Ehlers, die mir das Themengebiet für diese Promotion vorgeschlagen haben. Durch die traditionsreiche Kooperation der Universität Rostock und dem Leibniz-Institut für Katalyse war es mir möglich die Promotion unter besten Laborbedingungen im Leibniz-Institut anzufertigen.

Besonderer Dank gilt daher dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Peter Langer und allen Mitarbeitern des Leibniz-Instituts für Katalyse, ganz besonders Herrn Dr. Martin Hein und Herrn Dr. Peter Ehlers für die Beantwortung meiner zahlreichen Fragen.

Gleichfalls gebührt den technischen Mitarbeitern der Universität und des Leibniz Institutes für Katalyse mein Dank für die Anfertigung der analytischen Daten. Das gilt insbesondere für Herr Dr. Dirk Michalik und Frau Dr. Andrea Spannenberg, Frau Dr. Christine Fischer, die Mitarbeiter der NMR-Analytik, der Röntgenstruktur- und der Massenspektrometrieanalytik sind.

Während meines gesamten Studiums hat mich mein guter Freund Marcel Sonneck begleitet. Bei ihm möchte ich mich für die Motivation und den Ehrgeiz, den er in mir geweckt hat, bedanken und natürlich für die vielen Stunden, in denen wir zusammen Protokolle geschrieben, für Klausuren gelernt und schlussendlich unsere Masterprüfung gemeistert haben.

Einen ganz besonderen Dank gilt meiner liebenswerten Freundin Katharina Rumpel, die mich jederzeit beim Schreiben motiviert hat, die mir zu jeder Zeit den Rücken freihielt und mich über alle wichtigen Termine und Ereignisse in Kenntnis setzt, sollte ich doch einmal wieder diverse Geburtstage oder Veranstaltungen vergessen haben. Nur so konnte ich mich vollständig auf die Promotion konzentrieren und letztendlich dieses Projekt abschließen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner ganzen Familie und vor allem bei meinen Eltern und meinen Großeltern bedanken, die mich jederzeit finanziell und seelisch unterstützt haben und ohne die ich das Chemiestudium nicht geschafft hätte.

## Abkürzungsverzeichnis

### 1

$^{13}\text{H}$  ..... Kohlenstoffisotop 13

$^{19}\text{F}$  ..... Fluorisotop 19

$^1\text{H}$  ..... Wasserstoffisotop 1

### 2

2D ..... zweidimensional

### A

Abb. .... Abbildung

AcOH ..... Essigsäure

aq ..... wässrig

Äq ..... Äquivalent

Äqv. .... Äquivalente

Ar ..... Aromat (NMR Signal)

ATR

attenuated total reflection ..... abgeschwächte Totalreflektion (IR)

### B

bspw. .... beispielsweise

bzw. .... beziehungsweise

### C

ca. .... circa

$\text{CDCl}_3$  ..... deuteriertes Chloroform

$\text{CF}_3$  ..... Trifluoromethyl

$\text{CH}_2$  ..... Methylen

$\text{CH}_3$  ..... Methyl

CI ..... chemische Ionisierung (Massenspektroskopie)

COSY

correlation spectroscopy .....  $^1\text{H}$ -Korrelations NMR Spktroskopie

CuI ..... Kupferiodid

### D

d ..... Duplett (NMR Signal)

DC ..... Dünnschichtchromatographie

dd d .....oppeltes Duplett (NMR Signal)

DEPT

Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer .....	<sup>13</sup> C-NMR Messmethode
DMA .....	Dimethylacetamid
DMF .....	Dimethylformamid
DMSO-d <sub>6</sub> .....	Dimethylsulfoxid
dt .....	doppeltes Triplet (NMR Signal)

## **E**

EA	
elemental analysis .....	Elementaranalyse
EI	
Elektron Impact Ionisation .....	Elektronen Ionisation (Massenspektroskopie)
ESI	
Electron Spray Ionisation .....	Elektronen Spray Ionisation
et. al.	
et alii/aliae/aliam .....	und andere
EtOAc .....	Ethylacetat
eV .....	Elektronenvolt

## **G**

g .....	Gramm
GC .....	Gaschromatografie

## **H**

h .....	Stunden
H <sub>2</sub> O .....	Wasser
HBr .....	Bromwasserstoff
HCl .....	Chlorwasserstoff
Hetar .....	Aromat mit Heteroatom
HI .....	Iodwasserstoff
HMBC	
heteronuclear multiple bond correlation .....	2D NMR Messmethode
HRMS	
High Resolution Mass Spectroscopy .....	hochauflösende Massenspektroskopie
HSQC	
heteronuclear single quantum coherence .....	2D NMR Messmethode
Hz Herz (Frequenz)	

## **J**

J .....	Kopplungskonstante, Kopplungskonstante (ppm)
---------	--



**K**K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ..... KaliumcarbonatK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ..... Kaliumphosphat

kg ..... Kilogramm

**L**

l ..... Liter

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Gesamtreaktion der Biolumineszenz (Lampyridae) .....	12
Abb. 2: Suzuki Katalysezyklus .....	14
Abb. 3 Beispiel einer regioselektiven Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung .....	17
Abb. 4 Phosphinliganden P1-P5 .....	17
Abb. 5: Molekülstruktur Chinin .....	18
Abb. 9: Syntheserouten Chinolin .....	19
Abb. 10 Ausgangsstoffe anderer Publikationen .....	20
Abb. 11 Syntheseweg 2a-b .....	21
Abb. 12 Coumbes Synthese für 8-Bromo-2-(trifluoromethyl)chinolin-4(1H)-on .....	22
Abb. 13 Optimierung von 3b .....	23
Abb. 14 Synthese von 3a-i .....	25
Abb. 15 ORTEP Darstellung von 3f .....	28
Abb. 16 Molekülanordnung im Kristallgitter von 3f .....	29
Abb. 17 Optimierung von 4a und 5a .....	30
Abb. 18 ORTEP Darstellung von 2b .....	32
Abb. 19 Molekülanordnung im Kristallgitter von 2b .....	32
Abb. 20 Synthese von 4a-h .....	33
Abb. 21 Dünnschichtchromatogramm der Substanzen 3a, 4a, 5a .....	35
Abb. 22 ORTEP Darstellung von 4d. ....	36
Abb. 23 Molekülanordnung im Kristallgitter von 4d .....	36
Abb. 24 Synthese von 5a-f .....	38
Abb. 25 Synthese von 6a-e .....	39

Abb. 26 ORTEP Darstellung von 6e. ....	41
Abb. 27 Molekulanordnung im Kristallgitter von 6e.....	42
Abb. 28 Synthese von 7a-f.....	43
Abb. 29 Triazolopyridine .....	45
Abb. 30 Derivate des [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridin.....	46
Abb. 31 Syntheserouten [1,2,4]-Triazolo[4,3-a]pyridin .....	47
Abb. 32 Synthese von 13a .....	48
Abb. 33 Mechanismus Triazolopyridinsynthese .....	49
Abb. 34 ORTEP Darstellung von 13a .....	49
Abb. 35 Molekulanordnung im Kristallgitter von 13a .....	50
Abb. 36 Synthese von 13b.....	51
Abb. 37 Synthese von 22a und 23a.....	52
Abb. 38 Synthese von 22a-i,.....	54
Abb. 39 Ortep Darstellung von 22i.....	56
Abb. 40 Molekulanordnung im Kristallgitter von 22i.....	56
Abb. 41 Synthese von 23a-j.....	57
Abb. 42 Synthese von 24a-d.....	60
Abb. 43 Synthese von 26a .....	63
Abb. 44 Synthese von 27a-c. ....	64
Abb. 45 ORTEP Darstellung von 27c.....	64
Abb. 46 Molekulanordnung im Kristallgitter von 27c .....	65
Abb. 47 Synthese von 28.....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Optimierung der Synthese von 3b.....	24
Tabelle 2 Synthese von 3a-i.....	26
Tabelle 3 Optimierung von 4a und 5a .....	31
Tabelle 4 Synthese von 4a-h .....	34
Tabelle 5 Synthese von 5a-f .....	38
Tabelle 6 Synthese von 6a-e.....	40
Tabelle 7 Synthese 7a-f .....	43
Tabelle 8 Optimierung von 22a und 23a, .....	53
Tabelle 9 Synthese von 22a-i.....	54
Tabelle 10 Synthese von 23a-j.....	57
Tabelle 11 Synthese von 24a-d .....	60
Tabelle 12 Synthese von 27a-c.....	64

## 1 Einleitung

Die Entwicklung neuartiger Synthesen in der Chemie ist erst dann erfolgreich, wenn die Effizienz einer solchen Reaktion deutlich besser als ein klassischer Syntheseprozess ist. Dabei definiert sich die Effizienz aus der Möglichkeit die Ausgangsstoffe in wenigen Reaktionsschritten in das Zielmolekül zu überführen und dabei ein Minimum an Nebenprodukten oder anderen Abfall zu erzeugen. In der Chemie wird diese Entwicklung auf molekularer Ebene durchgeführt und legt damit die Basis für annähernd alle anderen Wissenschaften.<sup>[1]</sup>

Die Natur besitzt bereits sehr effiziente Wege um Elemente und Moleküle und sogar ganze Organismen auf- und abzubauen. Dabei spielen Enzyme eine zentrale Rolle, denn durch sie werden chemische Reaktionen mit perfekter Energieeffizienz und Selektivität durchgeführt. Als Beispiele lassen sich hier eine Vielzahl von natürlichen Vorgängen aufzählen. So wird durch die Photosynthese Kohlenstoffdioxid mittels Lichtenergie von Pflanzen zur Energiegewinnung in Sauerstoff verstoffwechselt. Bei der Atmung fast aller Organismen wird dieser Sauerstoff ebenfalls unter Energiefreisetzung erneut in Kohlendioxid konvertiert. Aber auch die enzymatische Umwandlung von Zucker in Ethanol ist solch ein Prozess, der schon seit der Antike vom Menschen genutzt und als alkoholische Gärung bekannt ist. So lassen sich noch diverse andere biologische Prozesse aufzählen, die beweisen wie wichtig die Enzyme bei der Steuerung von Reaktionen in der Natur sind. Durch sie erfolgen eine Absenkung von Energiebarrieren, Reaktionszeiten und der zielgerichtete Umbau von chemischen Stoffen.

Um diese Eigenschaften auch in der Chemie verwenden zu können, bedarf es in einer Reaktion einer Art von „Enzym“ auf molekularer Ebene. Diese „Enzyme“ heißen in der Chemie „Katalysatoren“ und helfen bereits heute in einer Vielzahl von chemischen Reaktionen, Reaktionspartner zu verbinden, Reaktionszeiten zu verkürzen und unerwünschte Nebenprodukte zu vermeiden. So findet das wohl populärste Beispiel für eine Katalyse in jedem modernen Kraftfahrzeug Anwendung. Dort werden mit Hilfe von Übergangsmetallen, wie zum Beispiel Platin, Palladium und Rhodium, giftige Abgase wie Kohlenmonoxid und Stickoxide in weniger schädliches Kohlendioxid und Stickstoff sowie Wasser in Sekundenbruchteilen umgewandelt.<sup>[2]</sup>

Des Weiteren werden derzeit in einer Vielzahl von Herstellungsprozessen in der Industrie in mindestens einer Stufe der Herstellung Katalysatoren eingesetzt. Dabei findet sich ein Katalysator nicht nur in der Herstellung von Grundchemikalien wie zum Beispiel dem Haber-Bosch Verfahren. Dort werden mit Hilfe eines Eisen/Aluminiumoxid Katalysators die Elemente Stickstoff und Wasserstoff zum wichtigen Ammoniak umgesetzt<sup>[2]</sup>. Ein weiteres Beispiel ist die Ziegler-Natta Synthese, mit deren Hilfe die heutigen Kunststoffe wie Polyethylen und Polypropylen hergestellt werden, die in unserem täglichen Leben von der Verwendung als Verpackungen bis hin zu Kunststoffbauteilen ihre Verwendung finden. Hier werden Titan-oder Zirkonkomplexe eingesetzt.<sup>[1a, 2]</sup> Aber auch in der Synthese von Pharmaka oder anderen Feinchemikalien sind katalytische Reaktionen von elementarer Bedeutung. Das Schmerzmittel Ibuprofen wird klassisch in fünf Synthesestufen hergestellt und kann durch den Einsatz von Palladium als Katalysator in nur zwei synthetischen Schritten produziert werden.

Doch was zeichnet eine katalytische Reaktion aus? Mit dieser Frage beschäftigte sich im 19. Jahrhundert der schwedische Chemiker und Mediziner Jöns Jakob Berzelius. Er beschrieb 1836 ein neues Phänomen:

*„Ich werde sie daher die katalytische Kraft der Substanzen, und die Zersetzung durch die selbige Kraft Katalyse nennen, genauso wie wir das Word Analyse für die Trennung in die einzelnen Komponenten als gebräuchliche chemische Kraft verwenden. Die katalytische Kraft einer Substanz ist die Fähigkeit eine Anziehung zu erwecken, welche bei diesen Temperaturen ruht, durch deren Gegenwart und nicht durch die eigene Anziehung.“<sup>[3]</sup>*

Es ist nicht eindeutig geklärt, warum er den Begriff „Katalyse“ wählte, da es im altgriechischen „Auflösung“ oder „Herunterbrechen“ bedeutet und nicht exakt die Bedeutung eines katalytischen Stoffes beschreibt. Kurioserweise existiert das Wort Katalyse auch im chinesischen und bedeutet Ehevermittler. Was die Funktionsweise eines Katalysators auf sehr anschauliche Weise beschreibt, da ein Heiratsvermittler zwei Menschen zusammen bringt ohne dabei selbst in die Heirat des Paares eingebunden zu sein.<sup>[4]</sup> Die heutige allgemeingültige Definition der Katalyse stammt von Wilhelm Ostwald. Er definiert einen Katalysator als einen Stoff, der die Geschwindigkeit bis zum Erreichen des Gleichgewichts eines chemischen Systems erhöht, ohne bei diesem Prozess verbraucht zu werden.<sup>[5]</sup>

## 1.1 Von der Biokatalyse zur Organometallkatalyse

Sowohl bei den katalytisch wirkenden Enzymen, als auch bei Katalysatoren übernehmen sehr oft Metalle eine wichtige Rolle. In der Photosynthese entspricht das Chlorophyll einem Katalysator für die Umwandlung von Kohlendioxid in Sauerstoff. In diesem Molekül stellt ein zweifach positiv geladenes Magnesiumatom, welches in einem Porphyrin-Gerüst chelatisiert ist, das katalytische Zentrum dar. Ähnlich aufgebaut ist der rote Blutfarbstoff Hämoglobin. Jedoch ist hier ein Eisenatom anstelle von Magnesium in ein organisches Molekül eingebettet.

Bei der alkoholischen Gärung sind ebenfalls die Metalle Magnesium und Zink in den Enzymen Pyruvatdecarboxylase und Alkoholdehydrogenase am Stoffwechselprozess beteiligt. Selbst Tiere benutzen die Katalyse beispielsweise um Licht in Perfektion zu erzeugen.<sup>[6]</sup> Durch Licht lockt das Glühwürmchen (Lampyridae) Artgenossen zur Fortpflanzung an. Keine menschliche Technologie der Lichterzeugung kann bisher den Wirkungsgrad der Biolumineszenz von 95 Prozent erreichen, weder moderne LED's mit circa 30 Prozent noch Glühlampen mit maximalen fünf Prozent. Dieses Beispiel verdeutlicht, welches Potential in der Katalyse verborgen ist.<sup>[7]</sup>

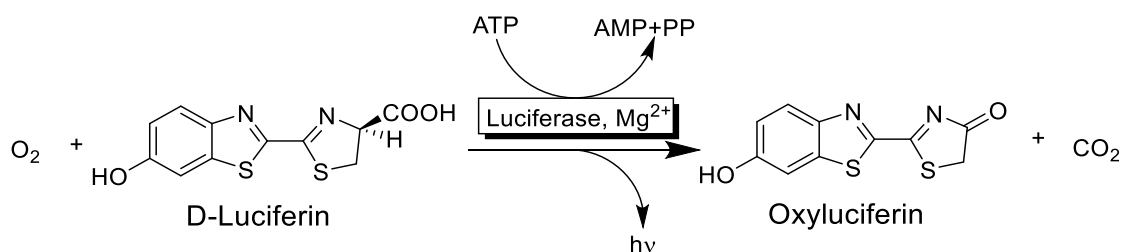


Abb. 1: Gesamtreaktion der Biolumineszenz (Lampyridae)

Somit ist es nicht verwunderlich, dass auch in der Chemie Metalle für katalytische Reaktionen essentiell geworden sind. Insbesondere die Übergangsmetalle der Eisen-Platin-Gruppe des Periodensystems übernehmen dabei eine besondere Schlüsselrolle.

Allen voran das Element 46, das William Hyde Wollaston 1803 entdeckte. Das Palladium findet seinen Einsatz in Autoabgaskatalysatoren, als heterogener Katalysator in der Hydrierung von Olefinen bis hin zum Einsatz als homogener Katalysator in der organischen Synthese. Das Edelmetall wurde erstmals in der homogenen Katalyse bei der Entwicklung der Wacker Oxidation eingesetzt, bei der Ethylen katalytisch mittels Palladium(II)chlorid zu

Acetaldehyd reagiert. Zurzeit sind die Kreuzkupplungsreaktionen, welche 2010 mit der Verleihung des Nobelpreises an die Namensgeber Heck, Suzuki und Negeshi gewürdigt wurden, wahrscheinlich am bedeutsamsten.

## **1.2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Projekte mit Hilfe sehr aktiver Katalysatorsysteme Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen für Arylierungen an anspruchsvollen poly-halogenierten Chinolinderivaten und (4,3a)-verbrückten 1,2,4-Triazolopyridinen entwickelt. Dabei werden unterschiedliche Arylboronsäuren mit den stickstoffhaltigen Heterocyclen selektiv verbrückt um Erkenntnisse über die Positionselektivität der Substanzen und der verwendeten Katalysatorsysteme zu gewinnen. Um hohe Ausbeuten bei den entwickelten Katalysen zu gewährleisten, wurden in Optimierungsreaktionen verschiedene Palladiumkatalysatoren und andere Reaktionsparameter auf ihren Einfluss auf die Kreuzkupplung untersucht. Dabei liegt der Fokus dieser Arbeit auf dem Einsatz palladiumkomplexierender monodentater Phosphinliganden als homogene Katalysatoren und Palladium auf Kohle als heterogener Katalysator. Durch die Reaktionen sollen sechzig neuartige Verbindungen isoliert und charakterisiert werden. Insbesondere die teilweise fluorierten Verbindungen könnten zukünftig als bioaktive und pharmakologisch relevante Medikamente von Interesse sein, weshalb Ihre Synthese von großer Bedeutung ist.

## 1.3 Theoretische Grundlagen

### 1.3.1 Suzuki Miyaura Kupplung

Bei der Reaktion von Akira Suzuki und Norio Miyaura können nukleophile Metallorganyle wie tertiäre Boronverbindungen mit Aryl-, Vinyl- oder auch Alkylhalogeniden unter Ausbildung einer  $C(sp^2)-C(sp^2)$  Sigma Kohlenstoffbindung reagieren. Der katalytische Reaktionszyklus (Abb. 2) beginnt dabei mit der Dissoziation oder Reduktion eines Pd-Präkatalysators zur katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies (Stufe 1). Mechanistischen Untersuchungen wurden hierzu bereits 1998 von Matos und Soderquist<sup>[8]</sup> durchgeführt. Der in situ gebildete  $Pd^0$ -Komplex inseriert mittels oxidativer Addition in die Kohlenstoffhalogenbindung des hier zur Veranschaulichung dargestellten Halogenbenzols I (Stufe 2). Durch die unterschiedliche Bindungsstärke der Sigma Bindung zwischen dem aromatischen  $C(sp^2)$  und den verschiedenen Halogenen, ergibt sich in diesem Teilschritt eine unterschiedlich schnelle Addition zum Palladium(II)-Komplex. So sind iodierte Kohlenstoffatome generell einfacher zu oxidieren als die entsprechenden bromierten Verbindungen, welche wiederum deutlich besser als die Chlorverbindungen reagieren.<sup>[9]</sup>

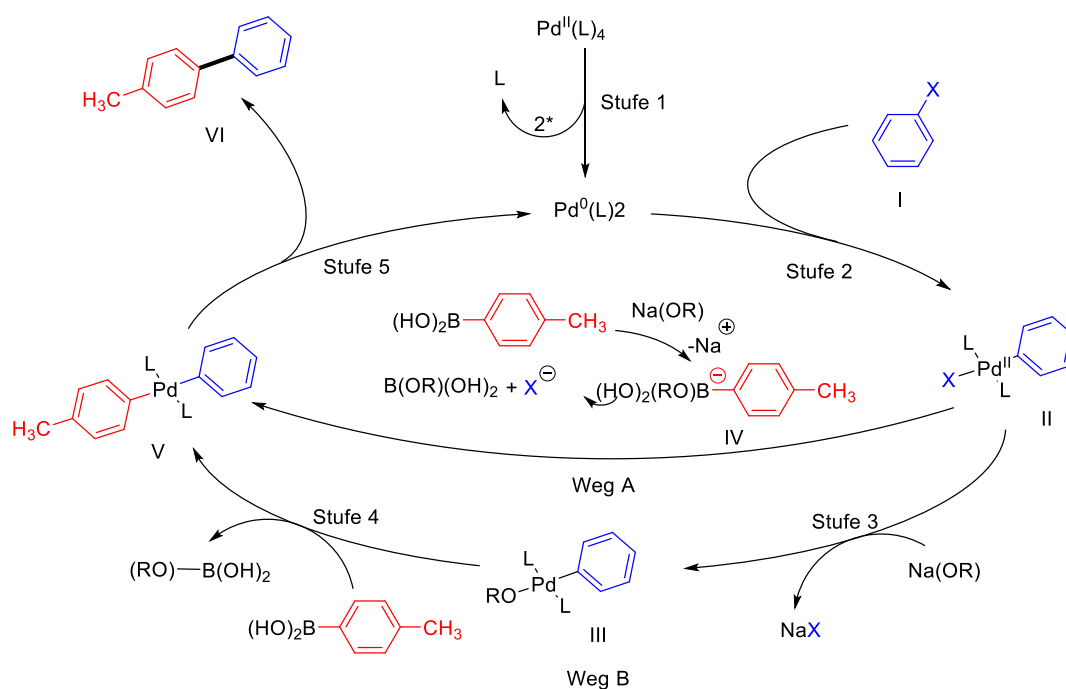


Abb. 2: Suzuki Katalysezyklus

Die Reaktivität für die oxidative Addition der Arylhalogenverbindungen ordnet sich also auf folgende Weise:  $Ar-I > Ar-OTf > Ar-Br > > Ar-Cl \neq Ar-F$ . Als nächster Schritt folgt die Transmetallierung, welche auf den Wegen A und B unterschiedlich verlaufen (Abb. 2).



Während die Teilschritte der oxidativen Addition und der reduktiven Eliminierung bereits sehr gut verstanden sind und die schematische Darstellung dieser Teilschritte recht gut beschrieben kann, bedarf es bei der basenbeschleunigten Transmetallierung weiterer Forschung um den Ablauf besser zu verstehen. Bisher geht man davon aus, dass das Boran, hier als *p*-Tolylboronsäure (Abb. 2) dargestellt, nicht direkt mit dem Palladium(II)-Komplex II reagiert. Auf Weg A erfolgt die Transmetallierung durch einen *at*-Komplex IV, welcher aus der Reaktion zwischen der Base und der Boronsäure *in situ* gebildet wird. Durch die gestiegene Nucleophilie des *p*-Tolylrestes des *at*-Komplexes IV in Abbildung 2 erfolgt nun die Übertragung auf den Palladium(II)-Komplex II unter Abspaltung des Halogens.

Ein unterschiedlicher Reaktionsverlauf für die Transmetallierung ist in Weg B beschrieben, hier erfolgen getrennte Teilschritte. Als erstes erfolgt eine Substitution des Halogens im Palladium(II)-Komplex durch ein Alkoxyd- oder Hydroxydrest der Base (Stufe 3) unter Bildung eines neuen hochreaktiven Palladium(II)-Komplexes III. Im zweiten Teilschritt (Stufe 4) geht man davon aus, dass die Oxophilie des Bors, die Treibkraft für einen Austausch des Oxoliganden am Palladium(II)-Komplex und dem *p*-Tolylrest der Boronsäure in Abbildung 2 ist.

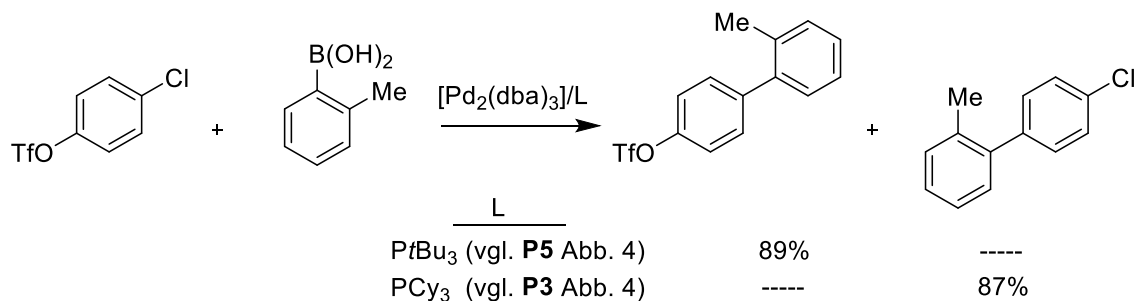
Eine genaue Zuordnung, welcher Weg in einer Reaktion bevorzugt wird, ist bisher für viele Fälle nicht geklärt. Nach der Transmetallierung entsteht nun ein *trans*-Diarylpalladium(II)-Komplex V, welcher zum *cis*-Komplex isomerisiert, das Reaktionsprodukt mittels reduktiver Eliminierung abspaltet, sodass der regenerierte aktive Palladium(0)-Komplex für den Katalysezyklus vorliegt. Dieser Schritt der reduktiven Eliminierung und der Katalysatorregenerierung ist dabei deutlich schneller als die zwei vorigen Schritte des Zyklus. Bestimmend für die Reaktionsgeschwindigkeit ist in den meisten Fällen die Transmetallierung, da diese langsamer abläuft als die oxidative Addition. Dies gilt jedoch nur für sehr reaktive Elektrophile wie Aryliodide und –bromide. Kommt es zum Einsatz von Arylchloriden wird die oxidative Addition zum limitierenden Schritt.<sup>[1b]</sup>

### 1.3.2 Verwendung von Phosphinen als Liganden

Eine Reaktion lässt sich durch eine Vielzahl von Parametern optimieren. So können die Verweildauer der Reagenzien im Reaktionsgefäß, die Konzentration der Ausgangsstoffe oder die zugeführte Energie variiert werden.

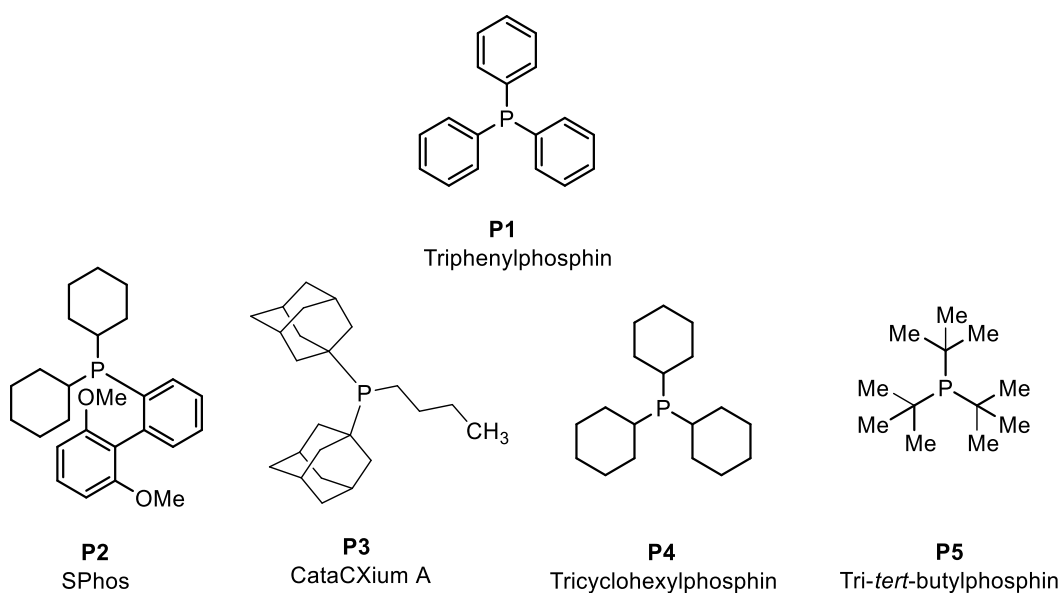
Bei den katalytischen Reaktionen besteht zusätzlich die Möglichkeit, den Katalysator zu verändern oder auszutauschen. Durch diesen Katalysatorwechsel können die Reaktionen energieeffizienter, in kürzerer Zeit oder auch effektiver in Bezug auf Substrat- und Produktselektivität durchgeführt werden. Bei der homogenen Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung ist es einerseits möglich ein anderes Metall als Palladium zu verwenden und andererseits die Liganden des katalytisch aktiven Palladiumkomplexes auszutauschen. Durch einen Wechsel der Liganden können sterische und elektronische Effekte des Katalysators verändert werden. Bei der Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung haben sich insbesondere die Phosphinliganden durchgesetzt. Anfangs nutzte man hauptsächlich Triphenylphosphinpalladiumgemische, welche in situ aus Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin (**P1** Abb. 4) oder aus dem vierfach koordinierten Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hervorgehen. Das Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) wird auch in dieser Arbeit als Katalysator genutzt. Es ist einsetzbar für die meisten Arylbromide, Iodide, Triflate und elektronenarme heteroaromatische Chloride wie Chloropyridine.<sup>[1c]</sup> Diese Chloride sind jedoch die Ausnahme, da hier üblicherweise der oxidative Additionsschritt mit Triphenylphosphinpalladium und Arylchloriden nur unzureichend gelingt. Heute stehen zahlreiche Phosphine als Liganden zur Verfügung, die sich zum Teil stark unterscheiden. So gibt es elektronenreiche Liganden, die die Elektronendichte um das zentrale Palladium erhöhen und damit den oxidativen Additionsschritt begünstigen. Ebenfalls gibt es sehr sterisch anspruchsvolle Liganden, die einen signifikanten Einfluss auf die Bindungsdissoziationsenergie haben. Dieser Einfluss führt wiederum zur chemoselektiven oxidativen Addition. Als bekanntes Beispiel gilt die regioselektive Suzuki-Miyaura Kupplung am 4-Chlorophenyltriflat (vgl. Abb. 3 Seite 17), bei der *o*-Tolylboronsäure mittels der Katalysatorliganden *Tritert*-butylphosphin (**P5** Abb. 4) und Tricyclo-hexylphosphin (**P3** Abb. 4) zu unterschiedlichen Reaktionsprodukten reagiert.<sup>[10a],[11]</sup> Es zeigt sich, dass die oxidative Addition von der Cl-Bindung durch den *Tritert*-butylphosphinpalladiumkomplex bevorzugt

wird, obwohl die reaktivere OTf-Gruppe der bessere  $\sigma$ -Donor ist. Hier überwiegt die sterische Wechselwirkung der *tert*-Butylgruppen mit dem Triflat und es kommt zu einer elektronischen Abstoßung, sodass keine oxidative Addition erfolgen kann.



**Abb. 3** Beispiel einer regioselektiven Suzuki-Miauyra Kreuzkupplung

Obwohl es mittlerweile eine Vielzahl von möglichen monodentaten Phosphinliganden gibt, wird davon nur ein Teil für diese Arbeit genutzt. Die Struktur dieser Liganden ist unten abgebildet. Es wird angenommen, dass die Liganden in situ die Palladium(II)-präkatalysatoren  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  bzw.  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  zum katalytisch aktiven Palladium(0)-Ligandenkomplex reduzieren.



**Abb. 4** Phosphinliganden **P1-P5**

## 2 Regioselektive Suzuki Miyaura Reaktionen an poly-halogenierten 2-Trifluoromethylchinolinen

### 2.1 Vorkommen und Bedeutung von Chinolin

Chinolin ist ein stickstoffhaltiger kondensierter Heterozyklus, welcher aus zwei anillierten sechsgliedrigen Aromaten, Benzol und Pyridin, besteht. Man findet diesen Heteroaromaten in Naturstoffen und bioaktiven Molekülen <sup>[12]</sup>, wie dem Alkaloid aus der Rinde des Chinabaumes. Chinolin ist das Grundgerüst des Chinins, das man in Getränken wie „Tonic Water“-Limonde als Bitterstoff und in der Medizin als Muskelrelaxans und Anti-Malariamittel einsetzt. <sup>[13]</sup>

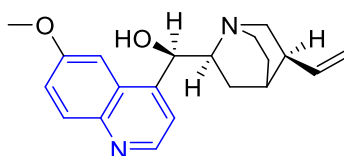


Abb. 5: Molekülstruktur Chinin

Da auch bei synthetisch hergestellten Chinolinderivaten von einer pharmakologischen Wirksamkeit auszugehen ist, besteht hier weiterhin Forschungsbedarf. So berichteten verschiedene Arbeitsgruppen von arylierten Chinolinderivaten, die sowohl antihistamine, entzündungshemmende, antimalaria, antikarzinome als auch antibiotische Wirkung aufweisen. <sup>[14]</sup>

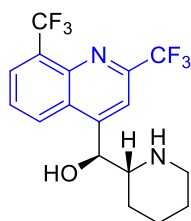


Abb. 6 Melfoquin

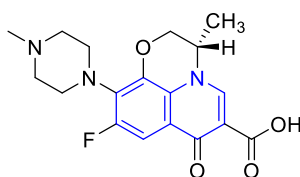


Abb. 7 Levofloxacin

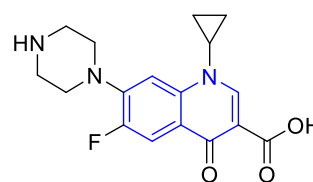
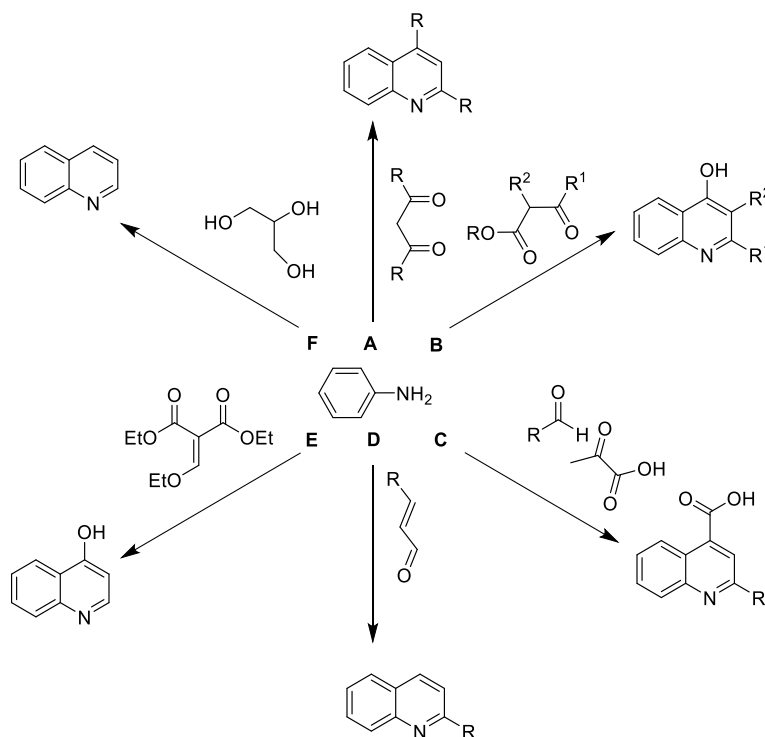


Abb. 8 Ciprofloxacin

So ist das Melfoquin (Abb. 6) ein synthetisches Chinolinmolekül, welches von der Firma Roche AG 1978 patentiert und zur Behandlung gegen die ungeschlechtlichen Formen der Malaria beim Menschen eingesetzt wird. <sup>[15]</sup> Ebenfalls bekannte Chinolinderivate sind die Antibiotika Levofloxacin (Abb. ) und Ciprofloxacin (Abb. ), welche zur Behandlung von bakteriellen Infektionen eingesetzt werden.

Der synthetische Zugang zu den Chinolinen kann durch eine Vielzahl von Reaktionen erfolgen. So gibt es neben den bereits bekannten Syntheserouten wie der Combes Chinolin Synthese<sup>[16]</sup>, der Conrad-Limpach Synthese<sup>[17]</sup>, der Doebner Reaktion, Doebner-Miller Reaktion<sup>[18]</sup>, der Gould-Jacobs Synthese<sup>[19]</sup> oder der Skraup Synthese, auch die modernen Übergangsmetallkatalysen, die einen neuartigen Zugang zu einer Vielfalt von arylierten Chinolinderivaten bieten.



**Abb. 6:** Syntheserouten Chinolin; **A**=Combes Chinolinsynthese, **B**= Conrad-Limpach Synthese, **C**= Doebner Reaktion, **D**= Doebner-Miller Reaktion, **E**= Gould-Jacobs Synthese, **F**= Skraup Synthese

So berichten Uneyama<sup>[20]</sup> und Kim<sup>[21]</sup> von Rhodiumkatalysatoren in verschiedenen Oxidationsstufen für eine selektive Arylierung von Chinolinen. Genauso haben sich Palladium katalysierte Kreuzkupplungen als effektive Methode für die Herstellung polyarylierter Chinoline herausgestellt. Auf diese Weise konnten bereits 4-Alkoxy-3,6-diarylchinoline durch Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungen synthetisiert werden. Diese Stoffklasse zeigt eine wirksame und selektive antagonistische Aktivität am Somatosatin-Rezeptor (sst<sub>2</sub>).<sup>[22]</sup> In der Arbeitsgruppe von Professor Langer konnten ebenfalls schon diverse positions- und chemoselektive Suzuki-Miyaura Kupplungen an den in Abb. 7 abgebildeten Chinolinderivaten publiziert werden.

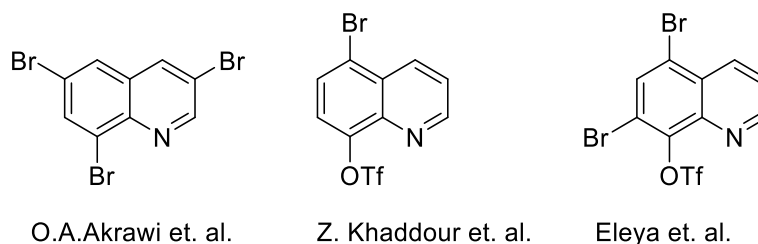
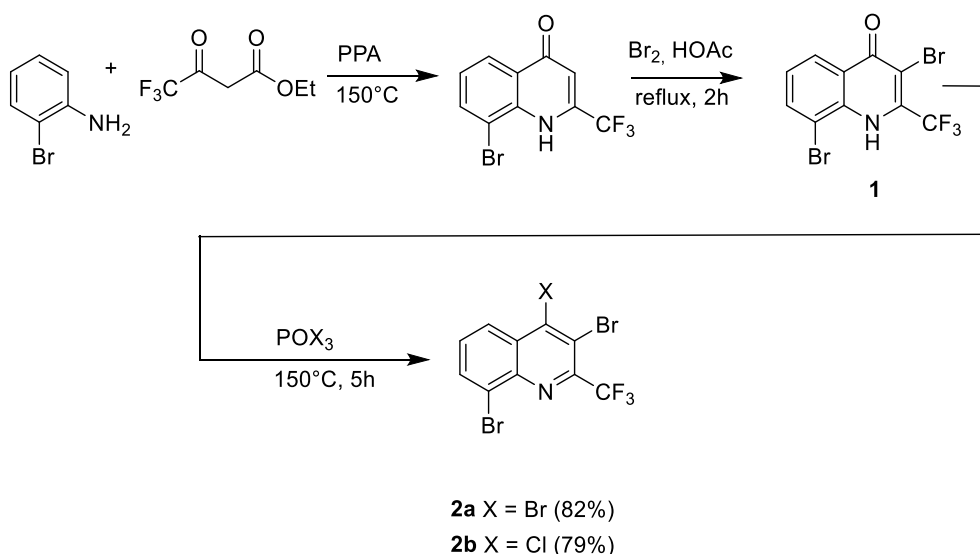


Abb. 7 Ausgangsstoffe anderer Publikationen

So hat Eleya et. al. Kupplungen an den 5,7-Dibromo-8-(trifluoro-methansulfonyl)-chinolin untersucht.<sup>[23]</sup> Da die meisten veröffentlichten Arbeiten sich auf Kupplungsreaktionen am benzyischen Teil des Chinolins beschränken, soll in diesem Kapitel die stereoselektive und chemoselektive Kupplung insbesondere am Pyridinring des Chinolins untersucht werden. Auf Grund der Bedeutung der CF<sub>3</sub>-Gruppe in der pharmazeutischen<sup>[24]</sup> und in der agrochemischen Forschung<sup>[25]</sup> und in Anlehnung an die Arbeit von M. Schlosser et al.<sup>[26]</sup> werden in dieser Arbeit einerseits die Synthese der Ausgangsverbindung und andererseits das Verfahren für die regio- und chemoselektive Suzuki-Miyaura Kupplung an den Positionen 3, 4 und 8 am 2-Trifluoromethylchinolin untersucht.

## 2.2 Synthese von polyhalogenierten 2-Trifluoromethylchinolin

Die Synthese von M. Schlosser et al. <sup>[26]</sup> beschreibt die Umsetzung von 4,4,4-Trifluoroacetoacetat mit *ortho*-Bromoanilin zum entsprechenden Chinolin-4-on in sehr guten Ausbeuten. Das Reaktionsprodukt wird danach mit Phosphoroxybromid in hohen Ausbeuten zum Chinolinderivat umgesetzt. Dabei entspricht der erste Reaktionsschritt zwischen dem Acetoacetat und dem Anilinderivat einem modifizierten Mechanismus von der in Abb. 9 dargestellten Coumbes Chinolinsynthese.<sup>[27]</sup> Um das 3,4,8-Tribromo-2-trifluoromethylchinolin für die in dieser Arbeit durchgeführten Suzuki-Kupplungen zu erhalten, wurde die Ausgangssynthese von M. Schlosser et.al. <sup>[26]</sup> um einen weiteren Reaktionsschritt erweitert. Nach der säurekatalysierten Zyklisierung zum Chinolin-4-on erfolgt eine Bromierung der dritten Position und erst anschließend die Substitution der Hydroxylgruppe mittels Phosphoroxybromid oder Phosphoroxychlorid. Eine Substitution der OH-Gruppe mit anschließender Bromierung war nicht erfolgreich. Der gesamte Syntheseweg ist in Abb. 8 veranschaulicht.



**Abb. 8** Syntheseweg **2a-b**; **2a** = 3,4,8-Tribromo-2-trifluoromethylchinolin,  
**2b** = 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoromethylchinolin

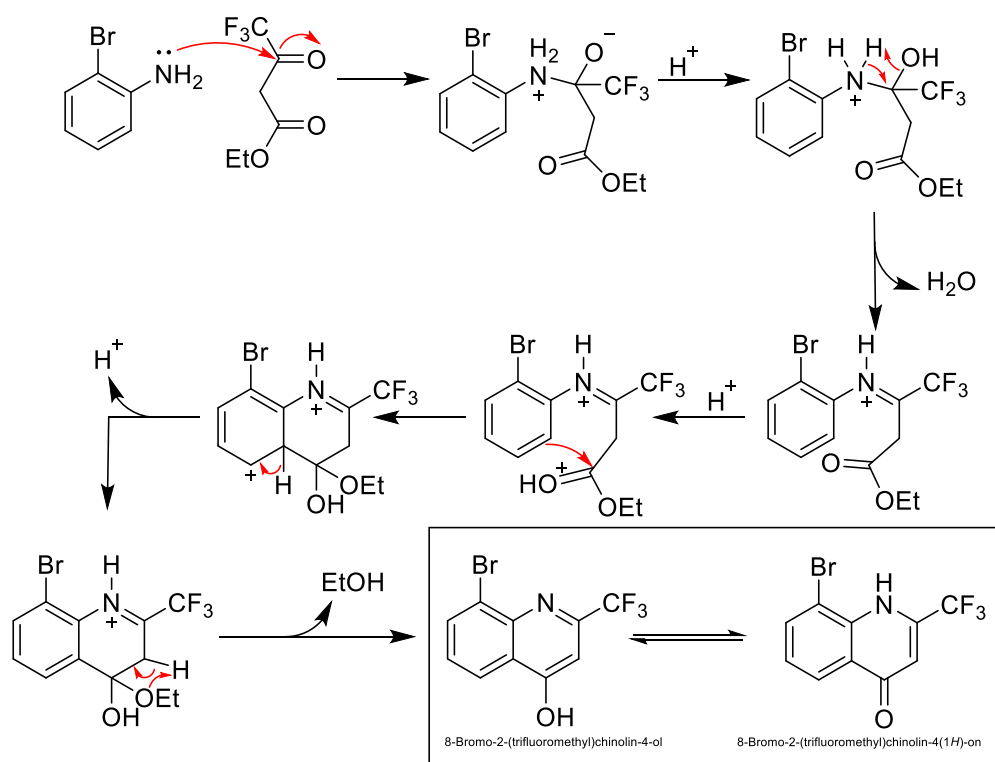


Abb. 9 Coumbes Synthese für 8-Bromo-2-(trifluoromethyl)chinolin-4(1H)-on

Bei der Synthese nach Coumbes erfolgt die Zyklisierung durch mehrere säurekatalysierte Teilschritte. Als Erstes erfolgt eine 1,2-Kondensationsreaktion zwischen dem  $\beta$ -Keton oder  $\beta$ -Ketoester und dem Anilin zu einer Schiff'schen Base unter 2,3-Wasserabspaltung. Darauf folgt eine Protonierung der anderen Carbonylgruppe, so dass eine elektrophile aromatische Substitution erfolgt. Der Ringschluss muss durch eine Säure katalysiert werden. In der klassischen Form der Synthese wurde konzentrierte Schwefelsäure als Dehydrierungsreagenz genutzt.<sup>[28]</sup> Polyphosphorsäureester, die in situ aus der Polyphosphorsäure und entsprechenden Alkoholen hervorgehen, eignen sich für mildere, effektivere Dehydrierungen und Zyklisierungen<sup>[29]</sup>, weshalb PPA zur Herstellung der polyhalogenierten Chinolinderivate in diesem Projekt genutzt wird. Anschließend wird die Carboxylgruppe ebenfalls protoniert, wodurch ein Protonenshift zwischen den beiden vincinalen Hydroxylgruppen erfolgen kann. Es kommt zur Eliminierung von Ethanol und das Chinolin-4-ol geht aus der Reaktion hervor. Durch Tautomerie lagert sich das Enol in die bevorzugte Ketoform um. Das Startmaterial für die folgenden Synthesen kann dann mittels Bromierung des Chinolinons zu Substanz **1** Abb. 8 und anschließend durch Umsetzung mit dem entsprechenden Phosphoroxihalogenid erhalten werden.



## 2.3 Suzuki-Miyaura Reaktionen am 3,4,8-Tribromo-2-trifluoromethylchinolin

### 2.3.1 Triarylierung der Positionen 3,4 und 8

Erfolgreiche Suzuki-Kupplungen an anderen Positionen, zum Beispiel an den Positionen 3,6 und 8<sup>[30]</sup>, 5,7 und 8<sup>[23]</sup> oder 3 und 6<sup>[22]</sup> des Moleküls von mehrfach halogenierten Chinolinen wurden bereits veröffentlicht und die dort verwendeten Katalysatorsysteme sollten für die erste Optimierung der Reaktionsbedingungen genutzt werden.<sup>[23, 31]</sup> Akrawi et. al. untersuchten Suzuki-Miyaura Reaktionen am 3,6,8-Tribromochinolin und konnten mit Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) und Kaliumcarbonat sehr gute Ausbeuten für die vollständige Arylierung aller vorhandenen halogenierten Positionen erzielen, jedoch gelang es ihnen nicht regioselektive Synthesen am Chinolin durchzuführen.<sup>[30]</sup> Ihre Reaktionsbedingungen lieferten für das hier untersuchte 3,4,8-Tribromo-2-trifluoromethylchinolin keinen Umsatz und so wurden die in Abb. 10 und Tabelle 1 abgebildeten Optimierungen durchgeführt.

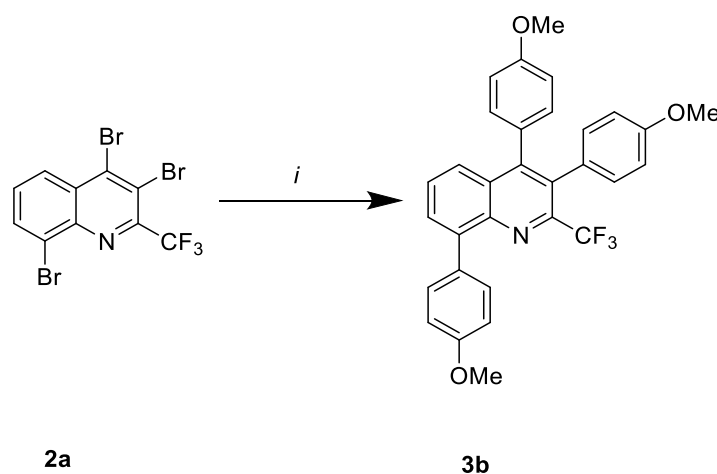


Abb. 10 Optimierung von **3b**; *i*: Katalysator, Base, Medium, 4-Methoxyphenylboronsäure (4 Äq.), 100°C, 20h

Es zeigte sich, dass sterisch anspruchsvolle Ligandensysteme deutlich bessere Ausbeuten liefern als das  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Am besten jedoch waren ligandenfreie Palladiumkatalysatoren wie  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , da diese noch bessere Ausbeuten lieferten. Durch diese Beobachtung wurde letztendlich auch Palladium auf Kohle getestet und mit diesem heterogenen Katalysator wurden Ausbeuten von 99 % erreicht. Auch andere Arbeitsgruppen untersuchten bereits heterogene Suzuki-Kupplungen an einfachen Molekülen wie Bromobenzol<sup>[32]</sup> oder 2-Bromopyridin<sup>[33]</sup>.

Jedoch wurde bislang noch nicht von heterogenen Suzuki-Miyaura Reaktion am Chinolin in der Literatur berichtet.

**Tabelle 1:** Optimierung der Synthese von **3b**

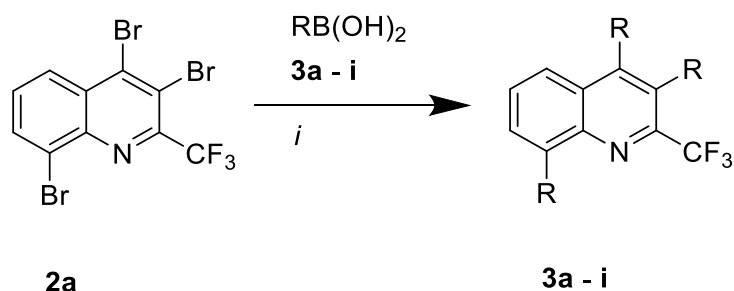
	Medium	Katalysator [mol%]	Base (Äq.)	Ausbeute
<b>A</b>	1,4-	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	22
<b>B</b>	Toluol	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	48
<b>C</b>	DMF	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	47
<b>D</b>	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> [5], CataXCium A	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	58
<b>E</b>	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> [5], PCy <sub>3</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	70
<b>F</b>	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	59
<b>G</b>	Toluol	Pd(OAc) <sub>2</sub> [5], CataXCium A	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	74
<b>H</b>	Toluol	Pd(dba) <sub>2</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	78
<b>I</b>	Toluol	Pd(dba) <sub>2</sub> [5], CataXCium A	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6)	66
<b>J</b>	Toluol	Pd(OAc) <sub>2</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	79
<b>K</b>	Toluol	PdCl <sub>2</sub> [10]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	0
<b>L</b>	Toluol	Pd/C 5wt% [5]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	31
<b>M</b>	Toluol	Pd/C 10wt% [5]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	99
<b>N</b>	DMF	Pd/C 10wt% [5]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	97
<b>O</b>	Toluol	Pd(OAc) <sub>2</sub> [2.5]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (6)	57

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Für die vollständige Arylierung wurde daher Pd/C (vgl. **M**) als geeignete Reaktionsbedingung gewählt. Neben den guten Ausbeuten sind noch weitere Vorteile für den Einsatz des heterogenen Systems entscheidend. So gab es weniger Verunreinigungen und die Aufarbeitung der Reaktionslösung wurde durch den Einsatz von Pd/C stark vereinfacht, da der Katalysator nach der Reaktion durch Filtration entfernt werden kann. Somit kann das Reaktionsprodukt durch einfache Umkristallisierung erhalten werden. Dem gegenüber stehen allerdings auch einige Nachteile. So kann dieses Verfahren nur für die komplette Arylierung der gesamten drei Kupplungspositionen des 3,6,8-Tribromochinolin genutzt werden. Zusätzlich kann nicht geklärt werden, ob die durch Palladium auf Kohle katalysierte Reaktion wirklich heterogen ist, oder ob kleinere Partikel des Palladiums in Lösung am


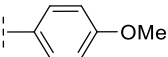
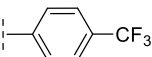
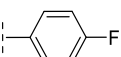
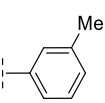
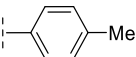
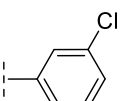
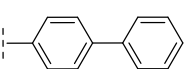
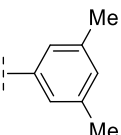
Katalysezyklus beteiligt sind und die Reaktion somit homogen ist. Trotzdem ist der Einsatz eines heterogenen Systems zu bevorzugen, da es durch die Regenerierbarkeit von Katalysatoren und Lösungsmitteln als umweltfreundlicher angesehen wird.<sup>[34]</sup> Ebenfalls gute Aktivitäten zeigen jedoch auch die phosphinfreien Katalysatoren Palladiumacetat und Bis(dibenzylidenacetone)palladium (vgl. **J**, **H**, Tabelle 1), wodurch sich schlussfolgern lässt, dass eine mögliche sterische Hinderung im oxidativen Additionsschritt zwischen den Phosphinliganden und dem Substrat eine mögliche Begründung für die geringen Ausbeuten der phosphinkomplexierten Katalysatoren ist.

Letztendlich gelang es, durch die Verwendung von vier Äquivalenten Boronsäure und den Reaktionsbedingungen aus der Optimierung (vgl. **M**, Tabelle 8) neun Produkte in guten bis exzellenten Ausbeuten zu isolieren.



**Abb. 11** Synthese von **3a-i**; *i*: **2a** (1.0 Äq.),  $\text{RB(OH)}_2$  (4.0 Äq.), Pd/C 10wt% (5 mol%),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (6.0 Äq.), Toluol (2 ml), 20 h.

**Tabelle 2** Synthese von **3a-i**

<b>3</b>	<b>Arylrest [R]</b>	<b>Ausbeute [%]<sup>[a]</sup></b>
<b>a</b>		54
<b>b</b>		98
<b>c</b>		62
<b>d</b>		45
<b>e</b>		72
<b>f</b>		76
<b>g</b>		43
<b>h</b>		70
<b>i</b>		67

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Aus der Tabelle 2 wird ersichtlich, dass elektronenschiebende Arylreste wie Methoxy (**3b**), Methyl (**3e**, **3f**) und Dimethyl (**3i**) die besten Ausbeuten liefern. Elektronenziehende Arylreste wie Chlor (**3g**), Fluor (**3d**) und Trifluoromethyl (**3c**) lieferten ebenfalls akzeptable Ausbeuten. Jedoch liegen diese deutlich niedriger als die von elektronenschiebenden Substituenten an der Boronsäure. Diese Beobachtung lässt sich durch die größere Nukleophilie begründen. Des Weiteren lässt sich ableiten, dass sterische Effekte die Katalyse wesentlich beeinflussen. So konnten keine *ortho*-substituierten Boronsäuren an das Substrat gebunden werden. Ebenfalls zeigen alle *meta*-substituierten Arylreste niedrigere Ausbeuten als bei der Verwendung von Boronsäuren mit funktionellen Gruppen in *para*-Position. Der Einfluss der sterischen Hinderung erfolgt dabei zum einen im Transmetallierungsschritt des Katalysezyklus, wodurch die Bindung an den Katalysatorkomplex durch funktionelle Gruppen in *ortho*-Position an der Boronsäure erschwert wird. Zum anderen erfolgt die letzte Suzuki-

Kupplung an der 3-Position des 3,6,8-Tribromochinolin. Diese Position ist sterisch stark abgeschirmt, zum einen durch die an Position 2 benachbarte Trifluoromethylgruppe und zum anderen durch den Arylrest in Position 4 aus der vorhergehenden Suzuki-Kupplung. Daher konnte kein Produkt mit *ortho*-funktionalisierten Arylresten erfolgreich isoliert werden. Alle anderen isolierten Verbindungen wurden mit den gängigen spektroskopischen Methoden charakterisiert. Besonders eignete sich die NMR-Spektroskopie. Der Umsatz des Ausgangsstoffes konnte durch die unterschiedliche Verschiebung des Signals der CF<sub>3</sub>-Gruppe am Chinolin im <sup>19</sup>F-NMR-Experiment verfolgt werden. So verschob sich das <sup>19</sup>F-Signal vom 3,4,8-Tribromo-2-trifluoromethylchinolin von -66,18 ppm für die vollständige Arylierung der Halogene in den Bereich um -61 ppm. Auch im <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C-NMR-Experiment lassen sich noch weitere Signalverschiebungen beobachten. So spaltet die CF<sub>3</sub>-Gruppe im <sup>13</sup>C-NMR in ein Quartet auf, bei Verbindung **3c** konnten vier Quartettsignale den CF<sub>3</sub>-Gruppen des Moleküls zugeordnet werden. Für die Verbindungen **3b**, **3e**, **3f**, **3i** konnten nach einer erfolgreichen Reaktion die Methyl-/Methoxygruppen zur Bestimmung des Arylierungsgrades an der Chinolinverbindung **3a** genutzt werden. Bei vollständiger Arylierung wiesen die Verbindung jeweils drei Signale für die Methylgruppen auf. Bei der Verbindung **3i** kommt es zu ebenfalls zu 3 Signalen, wobei jedoch eine Signal für zwei Methylgruppen steht. Begründen lässt sich das durch die Symmetrie des Arylrestes sind zwei Methylgruppen an einem Benzolring Chemisch äquivalent und besitzt im NMR die gleiche Resonanzfrequenz.

Für die Strukturaufklärung konnte neben den Kernresonanzexperimenten auch eine Röntgenstruktur der Verbindung **3f** (vgl. Abb. 12) angefertigt und untersucht werden. Besonders deutlich fällt die Verdrehung der Tolygruppen zum Grundgerüst auf. Dabei ist der aromatische Tolyrings am Benzylischen Teil des Chinolins und dreht sich nur sehr gering aus der Ebene, wohingegen die beiden Tolylreste am Pyridinring des Chinolins näherungsweise orthogonal zum restlichen Molekül stehen. Diese Verdrehung ist ein eindeutiger Beweis für die sterische Hinderung der Katalyse an der Position 3. Aus den Messdaten der Krtistallstrukturmessung lässt der Torsionswinkel der Arylreste genau bestimmen. So ist der Tolyrings an Position 8 ist mit um  $40.76(6)^\circ$  aus der Ebene gedreht. Der Tolyrings an der Position 4 des Moleküls ist wesentlich stärker aus der Ebene gedreht und besitzt einen Tosionswinkel von  $79.49(7)^\circ$ . Auch der Tolyrings an Position 3 des Chinolinsgrundgerüstes ist annähernd orthogonal aus der Ebene gedreht und kann deshalb die sterischen Wechselwirkungen mit der  $\text{CF}_3$ -Gruppe sowie des anderen Tolyrings der Position 4 verringern. Der Torsionswinkel von diesem Arylrest ist  $86.13(6)^\circ$ .

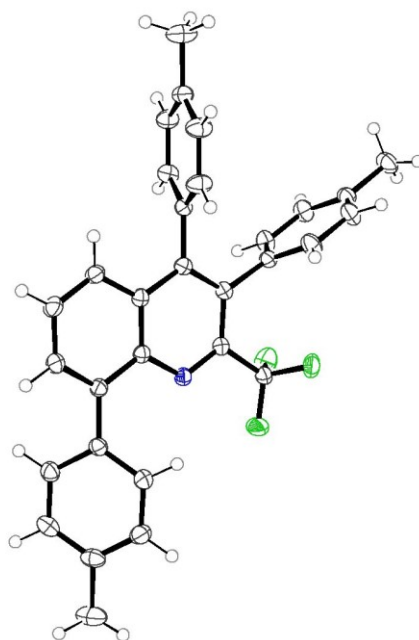


Abb. 12 ORTEP Darstellung von **3f**

In dem Kristallgitter sind die einzelnen Moleküle in Schichten, die einer Faltblattstruktur ähnlich sind, übereinander in einem Ebenenabstand von  $5.5114(8)$  Angström angeordnet

und um 4.661 Angström gegeneinander parallelverschoben. Die Faltung der einzelnen Ebene entsteht durch die Anordnung der Nachbarmoleküle in einem Winkel von  $118,05^\circ$ . Zusätzlich findet man eine parallele Ausrichtung der Tolylringe an der Position 8, diese Ringe haben einen Ebenenabstand von 4.2928 Angström und sind gegeneinander um 1.526 Angström verschoben. Die hohe Symetrie und die parallele Anordnung der Ebenen lassen auf eine  $\pi$ - $\pi$  Wechselwirkung schließen.

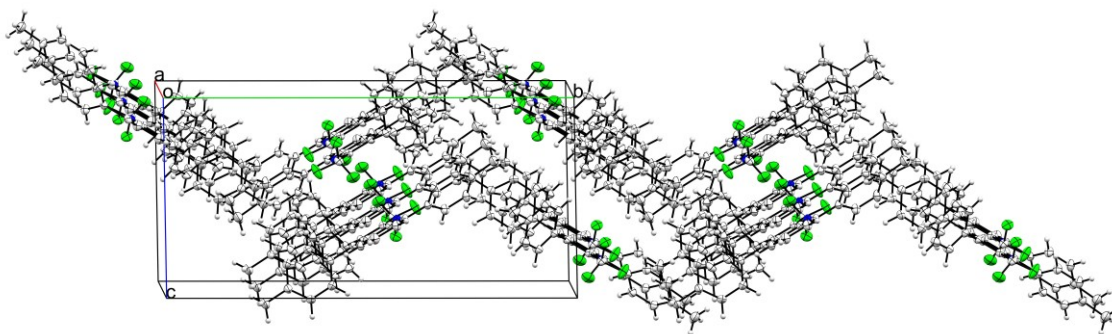


Abb. 13 Molekülanordnung im Kristallgitter von **3f**

## 2.4 Suzuki-Miyaura Reaktionen am 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoromethylchinolin

Ein großes Problem bei der Verwendung von 3,4,8-Tribromo-2-trifluoromethylchinolin (vgl. **2a**) als Ausgangsstoff für positionsselektive Synthesen liegt in der sehr ähnlichen elektronischen Konfiguration der Positionen 4 und 8 im Molekül. Es wurde bereits bei ähnlichen Chinolinderivaten von einer schlechten Katalysatorselektivität und von geringen Ausbeuten berichtet.<sup>[22-23, 30]</sup> Alle Versuche einer regioselektiven Suzuki-Miyaura Reaktion waren erfolglos. Erst durch den Halogenaustausch von Brom zu Chlor in Position 4 gelangen die ersten regioselektiven Synthesen an dem neuen Ausgangsstoff 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoromethylchinolin (vgl. **2b** Abb. 14).

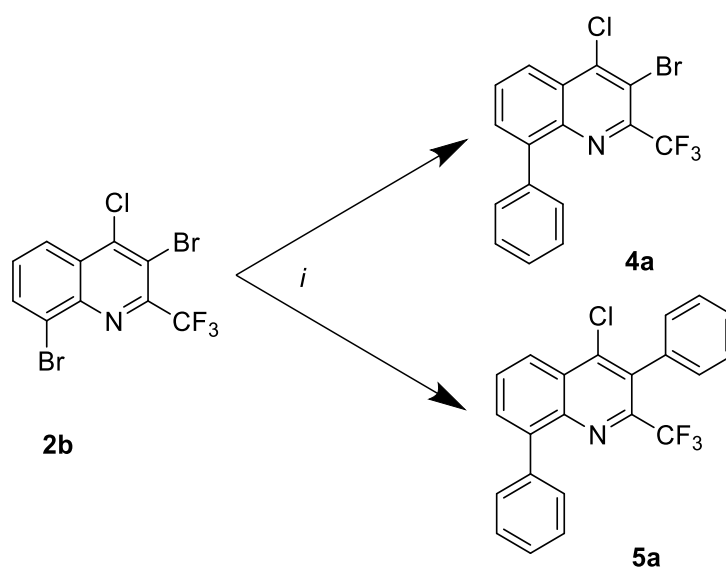


Abb. 14 Optimierung von **4a** und **5a**; *i*: **2b** (1Äq), Toluol, 24h, für PhB(OH)<sub>2</sub>, Katalysator, Base siehe Tabelle 3



**Tabelle 3** Optimierung von **4a** und **5a**

	PhB(OH) <sub>2</sub> [Äq.]	Temp. (°C)	Katalysator (mol%)	Base (eq.)	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
<b>A</b>	1,1	100	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), CataXCium A (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	28 <sup>[4a]</sup> , 8 <sup>[5a]</sup>
<b>B</b>	1,1	100	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	21 <sup>[4a]</sup> , 30 <sup>[5a]</sup>
<b>C</b>	1,1	100	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), PCy <sub>3</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	15 <sup>[4a]</sup> , 7 <sup>[5a]</sup>
<b>D</b>	1,1	100	Pd/C 10wt% (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	16 <sup>[4a]</sup> , 37 <sup>[5a]</sup>
<b>E</b>	2,2	100	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), CataXCium A (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	2 <sup>[4a]</sup> , 2 <sup>[5a]</sup>
<b>F</b>	2,2	100	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	59 <sup>[4a]</sup>
<b>G</b>	2,2	100	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), PCy <sub>3</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	7 <sup>[5a]</sup>
<b>H</b>	2,2	100	Pd/C 10wt% (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	43 <sup>[5a]</sup>
<b>I</b>	2,5	100	Pd/C 10wt% (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	99 <sup>[5a]</sup>
<b>J</b>	3,0	100	Pd/C 10wt% (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	87 <sup>[5a]</sup>
<b>K</b>	2,5	100	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	71 <sup>[5a]</sup>
<b>L</b>	1,1	60	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	95 <sup>[4a]</sup>

[a] Ausbeute durch GC/MS bestimmt

Durch die veränderte elektronische Situation und den chemoselektiven Einfluss durch zwei verschiedene Halogene im Molekül konnten konkurrierende Kupplungen an den Positionen 4 und 8 ausgeschlossen werden. Allerdings musste erneut eine Optimierung für die regioselektive einfache und die zweifache Suzuki-Miyaura Kupplung durchgeführt werden. Diese Optimierung ist in der Abbildung 13 und Tabelle 3 dargestellt. Sowohl homogene Katalysatorsysteme wie auch Palladium auf Kohle wurden getestet. Die besten Ausbeuten lieferten für die selektive einfache Kupplungsreaktion die Testbedingungen (**L**, Tabelle 3) mit Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium(0) als verwendeter Katalysator.

Für die Zweifachkupplung lieferte dieser Katalysator ebenfalls sehr gute Ausbeuten, die jedoch von Pd/C für die Suzuki-Kupplung übertroffen wurden. Die getesteten

Reaktionsbedingungen in Spalte I der Tabelle 3 wurde deshalb für die Zweifach-kupplung genutzt. Zusätzlich bietet das heterogene Reaktionsgemisch die bereits in Kapitel 2.3.1 erwähnten Vorteile. Eine Reaktion am Chlor konnte mit dem heterogenen Palladiumkatalysator Pd/C nicht beobachtet werden. Vergleicht man die Spalten I und J in Tabelle 3, so lässt sich diese Beobachtung bestätigen, da die Ausbeute bei einer Erhöhung des Eduktes Phenylboronsäure von 2,5 auf 3 Äquivalente nur zu einer leichten Ausbeutenverlust von 99% auf 87% führt, jedoch kommt es nicht zu einer Substitution des Chlors am Chinolinderivat (**2b**).

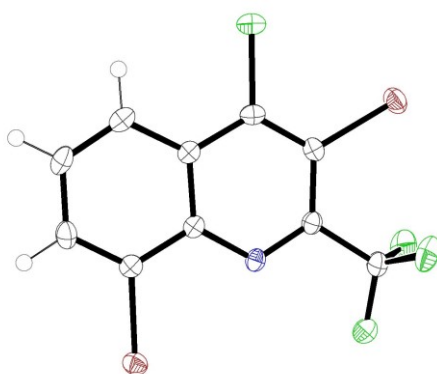


Abb. 15 ORTEP Darstellung von **2b**

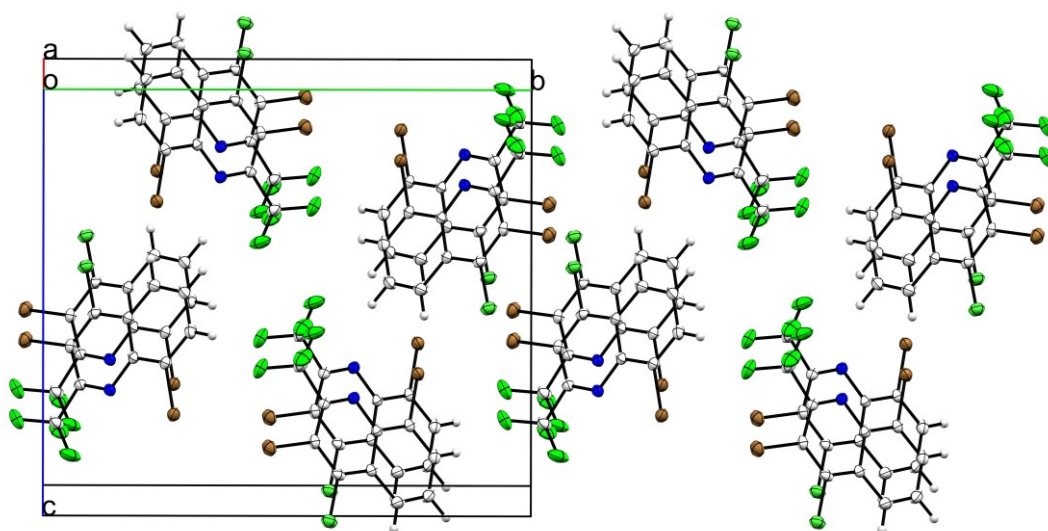
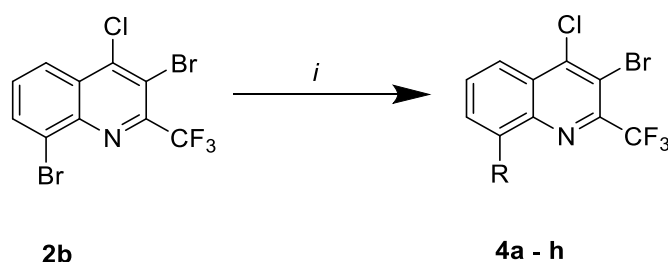


Abb. 16 Molekulanordnung im Kristallgitter von **2b**

### 2.4.1 Selektive Monoarylierung an Position 8

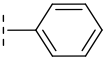
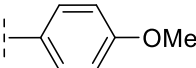
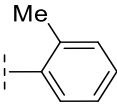
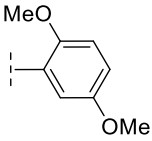
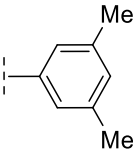
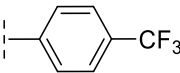
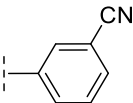
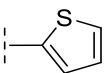
Für die Monoarylierung an Trifluoromethylchinolinderivat **2b** konnten acht Verbindungen in guten Ausbeuten von 42 % – 70 % erhalten werden. Dabei war der selektiven Angriff an Position 8 mit *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierten Boronsäuren möglich. Ebenfalls gelang es Heterozyklen wie 2-Thiophen (vgl. **4h**) an das Substrat zu binden.



**Abb. 17** Synthese von **4a-h**; *i*: **2b** (1.0 Äq.), RB(OH)<sub>2</sub> (1.1 Äq.), Pd(PPh<sub>3</sub>) (10 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.0 Äq.), Toluol (2 ml), 60 °C, 24 h.

Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass die Reaktion eine ausgezeichnete Toleranz bezüglich verschiedener funktioneller Gruppen aufweist. So lieferten Produkte mit elektronenschiebenden Substituenten wie –Me und –OMe isolierte Produktausbeuten zwischen 57 % und 70 %. Zusätzlich konnten auch elektronenziehende Reste, wie –CN oder –CF<sub>3</sub> regioselektiv an das Edukt (**2b**) gekuppelt werden. Hier waren die Ausbeuten allerdings etwas niedriger und lagen zwischen 42 % bis 55 %. Weiterhin ist zu erwähnen, dass die sterische Abschirmung des Broms an Position 8 deutlich geringer ist als die Abschirmung der Halogene in Position 4 und 3. Daher konnten bei der Einfachkupplung auch sterisch anspruchsvollere *ortho*-substituierte Boronsäuren in höheren Ausbeuten an das Substrat gekuppelt werden. Für die Suzuki-Miyaura Kupplung an Position 8 überwiegen die elektronischen Effekte den sterischen Faktoren, so dass elektronenschiebende Substituenten an der Boronsäure die Kupplung begünstigen und elektronenziehende Substituenten die Ausbeute reduzieren.

**Tabelle 4** Synthese von **4a-h**

<b>4</b>	<b>Arylrest [R]</b>	<b>Yield [%]<sup>[a]</sup></b>
<b>a</b>		65
<b>b</b>		69
<b>c</b>		70
<b>d</b>		57
<b>e</b>		67
<b>f</b>		42
<b>g</b>		55
<b>h</b>		70

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Die Differenz zwischen den GC-Ausbeuten der Optimierung (vgl. Tabelle 3) und den isolierten Ausbeuten von **4a** und **5a** lassen sich auf den Reinigungsprozess nach der Reaktion zurückführen. Die Reinigung der Produkte erfolgte mittels Säulenchromatografie. Doch bei einigen Verbindungen war die Trennleistung der verwendeten Silikasäulen nicht ausreichend, sodass ein Teil des Reaktionsproduktes durch Nebenprodukte verunreinigt war, was eine geringere isolierte Ausbeute zur Folge hatte. Dieser Effekt ist sowohl bei der Monoarylierung, aber ganz besonders für die Diarylierung zu beobachten. Während der Bearbeitung konnte dieser Ausbeutenverlust auch durch andere Laufmittelgemische und -konzentrationen nicht vollständig unterbunden werden. In Abbildung 16 ist das

Laufverhalten der Produkte **3a**, **4a** und **5a** auf einer Dünnschicht-chromatografieplatte veranschaulicht.

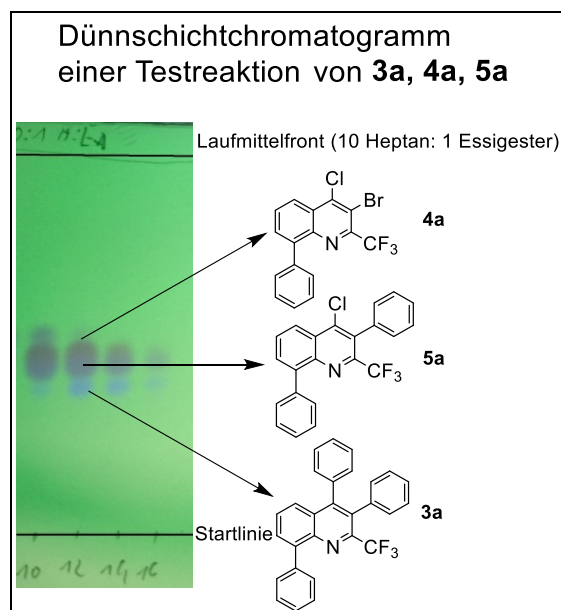


Abb. 18 Dünnschichtchromatogramm der Substanzen **3a**, **4a**, **5a**

Alle isolierten Produkte wurden mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. Im  $^{19}\text{F}$ -Spektrum konnte die chemische Verschiebung des  $\text{CF}_3$ -Signals zur Bestimmung des Arylierungsgrades verwendet werden.

Der regioselektive Angriff der Boronsäure wurde durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie und durch die Röntgenstrukturanalytik untersucht. Die Anfertigung einer Röntgenkristallstruktur konnte aus den Kristallen der Verbindung **4d** (vgl. Abb. 19) angefertigt werden. Der Aromatische Ring an Position 8 ist dabei zu  $65.79^\circ$  zum Chinolingrundgerüst verdreht. Diese Torsion lässt sich durch die Methoxyfunktion in *ortho*-Position begründen.

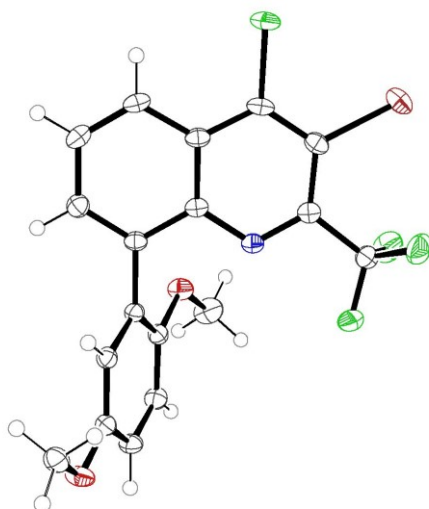


Abb. 19 ORTEP Darstellung von **4d**.

In Abb. 20 ist die Molekulanordnung im Kristallgitter dargestellt, hier sieht man eine parallelogrammartige Anordnung der Moleküle. Die Chinolingrundgerüste sind dabei parallel angeordnet und bilden die längere Seite des Parallelogramms. Die 2,5-Dimethoxyphenylreste sind ebenfalls annähernd parallel angeordnet und bilden die beiden kürzeren Seiten des Parallelogramms. Die parallelogrammartigen Strukturen sind wiederum in Schichten angeordnet.

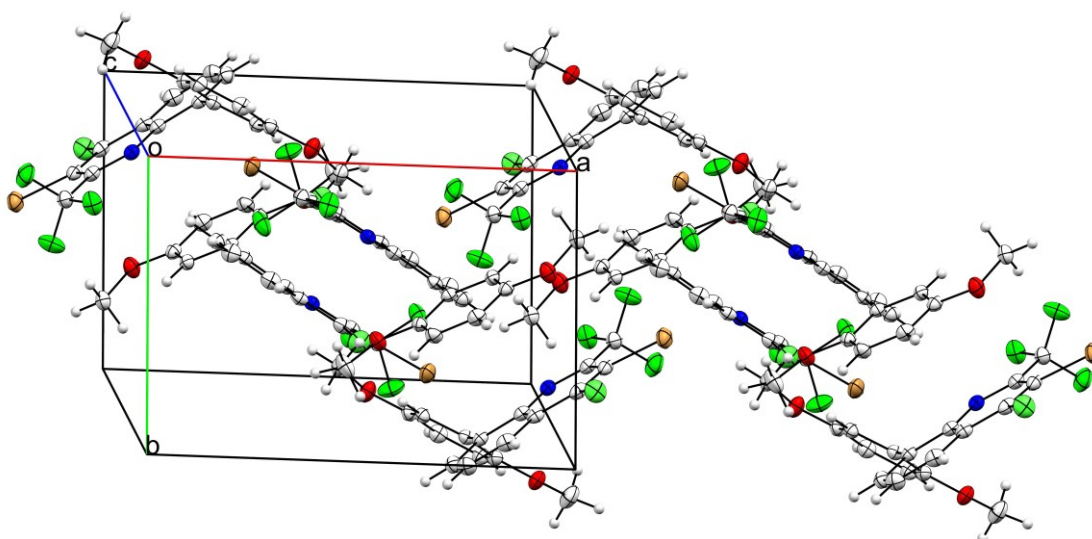


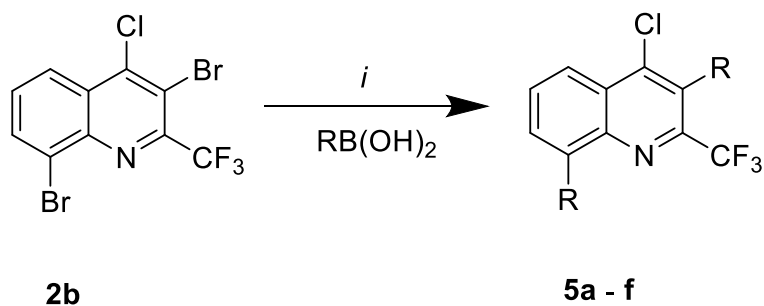
Abb. 20 Molekulanordnung im Kristallgitter von **4d**

### 2.4.2 Selektive Diarylierung an den Positionen 3 und 8

Wie bereits die Optimierung (vgl. Tabelle 3, Seite 31) zeigt, wurden für die Diarylierung der beiden bromierten Positionen der Verbindung **2b** verschiedene homogene Katalysatoren getestet. Alle Versuche die zweifache Arylierung mit einem homogenen Katalysator durchzuführen gelangen nicht, beziehungsweise nur in schlechten Ausbeuten oder in Produktgemischen aus einfach-, zweifach und dreifach-arylierten 2-Trifluoromethylchinolinderivaten. In manchen Fällen auch als Gemisch mit dehalogenierten Chinolinen. Diese Gemische verringerten zusätzlich die Ausbeuten auf Grund der schlechten Isolierbarkeit des reinen Reaktionsproduktes mittels Säulenchromatografie. Somit wurde wieder der heterogene Katalysator Palladium auf Kohle eingesetzt. Der Pd/C Katalysator zeigte eine gute Chemoselektivität und es gelang nur die bromierten Positionen von Verbindung **2b** mittels Suzuki-Miyaura Kupplung durch Arylreste zu ersetzen. Dabei konnten sechs Verbindungen **5a-f** (vgl. Tabelle 5, Seite 38) in guten Ausbeuten von 51 % – 76 % isoliert werden. Sowohl elektronreiche als auch elektronenarme Substituenten an der Arylboronsäure lieferten dabei annähernd gleiche Ausbeuten, so dass ein elektronischer Einfluss auf die Reaktion nicht beobachtet werden kann.

Unbestreitbar ist hingegen der Einfluss der benachbarten sterisch anspruchsvollen Trifluoromethylgruppe in Position 2 des 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoro-methylchinolin (**2b**). Die CF<sub>3</sub>-Gruppe führt zu einer starken sterischen Abschirmung von Position 3, sodass vermutlich der oxidative Additionsschritt des Katalysezyklus erschwert wird. Daher gelang es in dieser Arbeit nicht Arylboronsäuren mit funktionellen Gruppen in *ortho*-Position erfolgreich an das 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoromethylchinolin (**2b**) zu koppeln. Ein Einfluss auf die oxidative Addition des Katalysators an das Substrat ist unwahrscheinlich, da es sich bei Palladium auf Kohle um einen ligandenfreien Katalysator handelt und es somit nicht zu einer sterischen Wechselwirkung zwischen Ligand und CF<sub>3</sub>-Gruppe kommen kann. Hinzu kommt, dass die oxidative Addition ebenfalls die Reaktivität mit *meta*- und *para*-substituierten Arylboronsäuren beeinflusst und diese erfolgreich an das Substrat gebunden werden.

2 Regioselektive Suzuki Miyaura Reaktionen an poly-halogenierten 2-Trifluoromethylchinolinen



**Abb. 21** Synthese von **5a-f**; *i*: **2b** (1.0 Äq.),  $\text{RB(OH)}_2$  (2.5 Äq.), Pd/C 10wt% (10),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (4.0 Äq.), Toluol (2 ml), 100 °C, 24 h.

**Tabelle 5** Synthese von **5a-f**

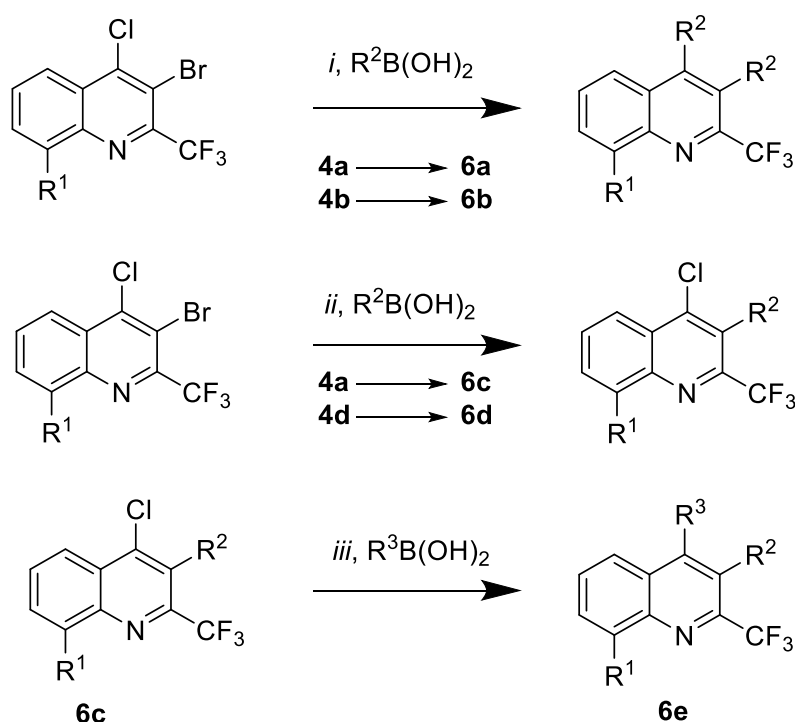
5	Arylrest [R]	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
a		64
b		62
c		62
d		51
e		59
f		76

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.



### 2.4.3 Selektive Arylierung am 3,8-Dibromo-4-Chloro-2-trifluoromethyl- chinolin

In diesem Abschnitt soll eine geeignete Methode entwickelt werden, mit der alle reaktiven Positionen durch die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung mit unterschiedlichen Arylboronsäuren funktionalisiert werden. Für Polyarylierung an anderen Verbindungen wird in der Literatur über sogenannte „One Pot – Two Step“ Synthesen berichtet. <sup>[35],[36],[37]</sup> Diese Suzuki-Miyaura Reaktionen erfolgen durch eine sequenzielle Zugabe eines oder mehrerer Reaktanden, so dass die verfügbaren reaktiven Positionen nacheinander durch die Arylreste substituiert werden. <sup>[35b]</sup> Mehrere Reaktionsschritte erfolgen in einer Reaktion ohne Aufreinigung. Für das 3,8-Dibromo-4-chloro-2-trifluoromethylchinolin konnte keine „One Pot – Two Step“ Synthese entwickelt werden, da die unterschiedlichen Reaktionsschritte verschiedene Katalysatoren benötigen. Die Synthese von **6e** wurde über drei Reaktionsschritte erfolgreich realisiert.



**Abb. 22** Synthese von **6a-e**; (i) Edukt **4a**, **4b** (1.0 Äq.),  $R^2B(OH)_2$  (2.2 Äq.),  $K_3PO_4$

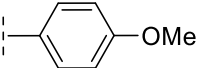
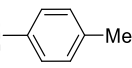
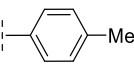
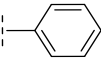
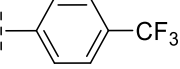
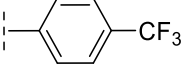
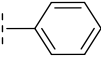
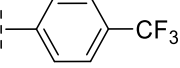
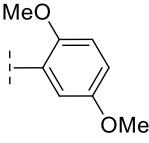
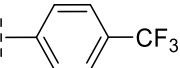
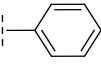
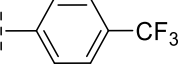
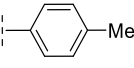
(4.0 Äq.),  $Pd(PPh_3)_4$  (10 mol%), Toluol (2 ml), 100 °C, 24 h; (ii) Edukt **4a**, **4d** (1.0 Äq.),  $R^2B(OH)_2$  (1.1 Äq.),  $K_3PO_4$  (2.0 Äq.),  $Pd/C$  (10 mol%), Toluol (2 ml), 100 °C, 24 h (iii) **6c** (1.0 Äq.),  $R^3B(OH)_2$  (1.1 Äq.),  $K_3PO_4$  (2.0 Äq.),  $Pd(PPh_3)_4$  (10 mol%), Toluol (2 ml), 100 °C, 24 h.

Alle fünf Produkte **6a-e** (vgl. Tabelle 6 **Synthese von 6a**-Tabelle 6) weisen gute Ausbeuten im Bereich von 50 % auf. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl zweifache Arylierungen elektronenschiebenden als auch mit -ziehenden Arylboronsäuren an den Positionen 3 und 4

## 2 Regioselektive Suzuki Miyaura Reaktionen an poly-halogenierten 2-Trifluoromethylchinolinen

möglich sind (vgl. **6a** und **6b**). Bei der chemoselektiven Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung der bromierten Position 3 konnten die Verbindungen **6c** und **6d** erfolgreich isoliert werden. Dabei gelang die Synthese nur mit der elektronen-ziehenden *p*-Trifluoromethylphenylboronsäure. Elektronenschiebende Boronsäuren führten Produktgemischen bei denen sowohl die bromierte Position 3 als auch die chlorierte Position 4 durch den Arylrest der Boronsäure substituiert wurde. Letztendlich gelang die Synthese eines dreifach substituierten 2-Trifluoromethylchinolin (vgl. **6e**) ausgehend von der Verbindung **6c**.

**Tabelle 6** Synthese von **6a-e**

6	Edukt	Arylrest [R <sup>1</sup> ]	Arylrest [R <sup>2</sup> ]	Arylrest [R <sup>3</sup> ]	Kat. (mol%)	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
a	4b				Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	45
b	4a				Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	53
c	4a			Cl	Pd/C 10wt% (10)	45
d	4d			Cl	Pd/C 10wt% (10)	47
e	6c				Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	58

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Alle Verbindungen **6a-e** konnten mit den durchgeführten analytischen Methoden zweifelsfrei charakterisiert und identifiziert werden. Mit den <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C und <sup>19</sup>F-NMR Spektren der Einzelverbindungen konnten Aussagen zur Struktur und dem Substitutionsgrad der Verbindung erhalten werden. So konnte bei **6a** die erfolgreiche Kreuzkupplung durch die

zwei zusätzlichen Methylgruppensignale im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Experiment zweifelsfrei bewiesen werden. Für **6b** wurden neben dem  $\text{CF}_3$ -Signal des Startmaterials im  $^{19}\text{F}$ -Experiment zwei weitere  $\text{CF}_3$ -Signale nach erfolgreicher Suzuki-Miyaura Kupplung erhalten. Diese drei Trifluoromethylgruppen lassen sich im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum als drei Quartetts mit jeweils einer Kopplungskonstante von ca. 272 Hz wiederfinden. Ebenfalls kann mittels der charakteristischen  $\text{CF}_3$ -Signale für die Produkte **6c** und **6d** eine erfolgreiche katalytische Kopplung belegt werden. Zusätzlich lässt sich die regioselektive Reaktion an der Position 4 durch die Molmasse des Moleküls beweisen. Hinzu kommt das charakteristische Isotopenverhältnis des Chlors in der GC-MS Analyse der Substanzen **6c** und **6d**, das ein Beweis für die Arylierung der bromierten Position. Von der Verbindung **6e** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden, welche in Abb. 23 als ORTEP Darstellung abgebildet ist. Sehr deutlich ist die fast orthogonale Ausrichtung der Arylreste zum Chinolingerüst.

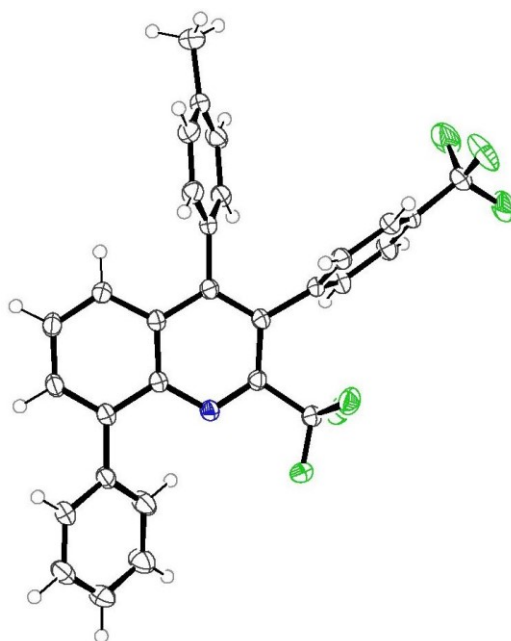


Abb. 23 ORTEP Darstellung von **6e**.

Im Kristallgitter ist die das Chinolingerüst der Verbindung **6e** in einer Ebene planar angeordnet. Die Ebenen ordnen sich parallel in einem Abstand von 5,385 Angström. Aus diesen Ebenen werden die Arylsubstituenten am Chinolingerüst unterschiedlich stark herausgedreht. Der Phenylring weist die geringste Torsion mit  $40,30(7)^\circ$  auf. Der Tolyrest an Position 4 ist zu  $72,52(6)^\circ$  aus der Ebene herausgedreht. Der größte Torsionswinkel von  $76,40(6)^\circ$  wurde für den 4-Trifluoromethylbenzenring gemessen. Zusätzlich konnte bei diesem Molekül eine Torsion im Chinolingerüst zwischen dem benzyllischen und dem

Pyridinteil des Moleküls gemessen werden. Die Torsion beträgt  $3,49(6)^\circ$  und ist damit deutlich stärker als bei den Verbindungen **2b**, **3f** oder **4d** die maximal eine Verdrehung des Chinolingrundgerüsts von ca.  $1^\circ$  aufweisen.

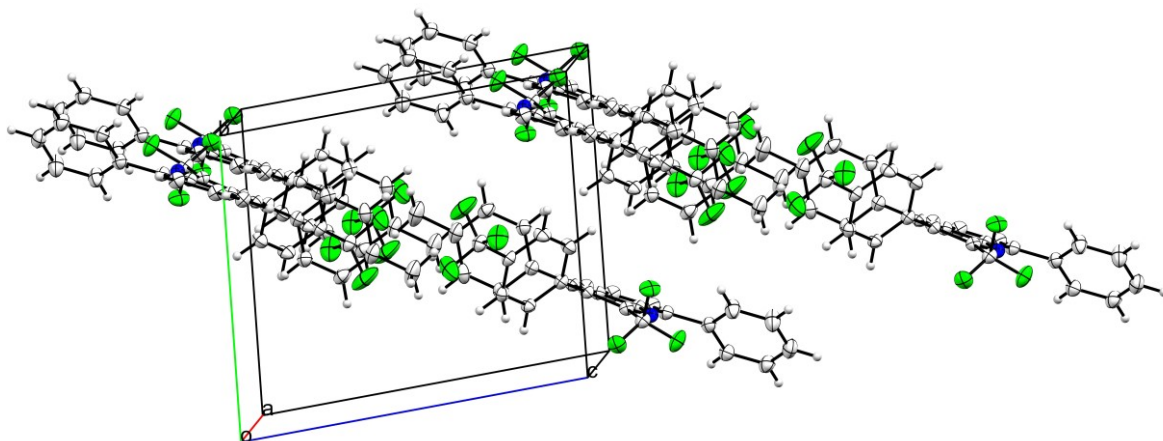
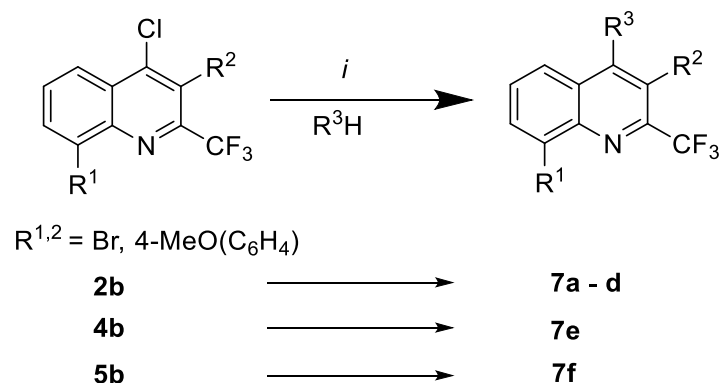


Abb. 24 Molekülanordnung im Kristallgitter von **6e**

#### 2.4.4 Chemoselektive Aminierung an Position 4

Eine weitere Möglichkeit einer regioselektiven Synthese wird hier durch die elektrophile aromatische Substitution der chlorierten Position 4 durch ein Amin dargestellt. Da Chlor einen stärkeren negativen induktiven Effekt als Brom besitzt, erfolgt die  $S_NAr$ -Reaktion selektiv an der Position 4 des Chinolinderivats. Durch die Substitution mit Aminen erhält man neue Stoffklassen, die ebenfalls eine pharmakologische Aktivität aufweisen könnten.



**Abb. 25** Synthese von **7a-f**; (i) **2b**, **4b**, **5b** (1.0 Äq.),  $R^3H$  (1.2 Äq.),  $K_3PO_4$  (0.75 Äq.), DMF (5 ml), 120 °C, 24 h.

**Tabelle 7** Synthese **7a-f**

7	Edukt	$R^1$	$R^2$	Aminrest [ $R^3$ ]	Yield [%] <sup>[a]</sup>
a	<b>2b</b>	Br	Br		58
b	<b>2b</b>	Br	Br		71
c	<b>2b</b>	Br	Br		65
d	<b>2b</b>	Br	Br		53
e	<b>4b</b>		Br		53
f	<b>5b</b>				43

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Es zeigte sich, dass die Substitution mit Aminen in guten Ausbeuten zwischen 50 % und 70 % gelingt. Mittels NMR-Spektroskopie, GC-MS und Infrarotspektroskopie konnten die Verbindungen **7a-f** charakterisiert werden.

### 3 Regioselektive Suzuki-Miyaura Reaktionen am 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin

#### 3.1 Vorkommen und Bedeutung von Triazolopyridinen

Triazolopyridine gehören zu den kondensierten Heterozyklen und bilden wichtige Leitstrukturen für diverse Anwendungen.<sup>[38],[39]</sup> Sie können in fünf Isomere unterteilt werden und sind in Abb. 26 abgebildet.

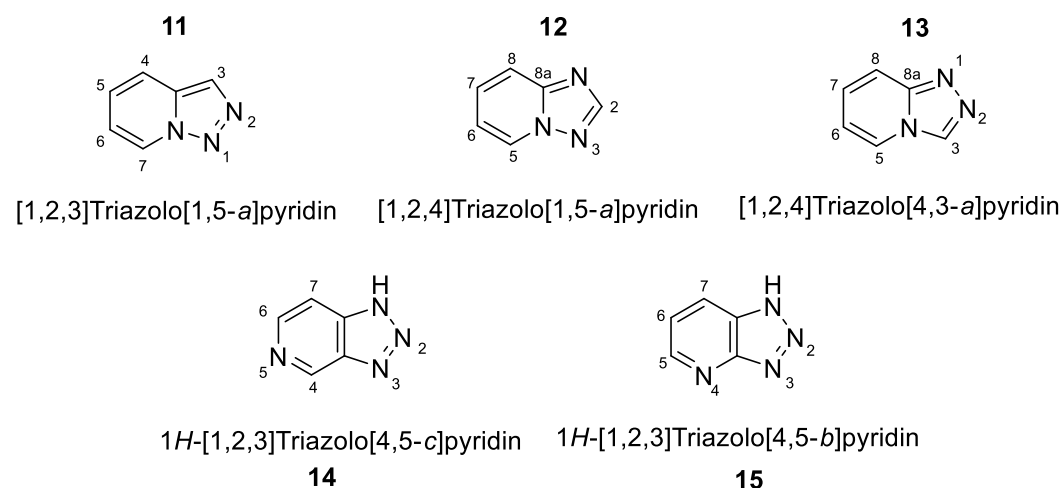


Abb. 26 Triazolopyridine

Von allen Triazolopyridinen findet man insbesondere das [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridin **13** als Grundgerüst in vielen Stoffen, die eine physiologische Wirkung auf Lebewesen zeigen.<sup>[40]</sup> So nutzt man Derivate dieser Verbindung als Pestizid und Herbizid in der Landwirtschaft.<sup>[41]</sup> Das Herbizid Azafenidin **17** wird beispielsweise zur Bekämpfung von Unkräutern und Gräsern verwendet.<sup>[42]</sup> Aber auch in der pharmazeutischen Industrie findet diese Stoffklasse Verwendung. Als Beispiel wird Trazodon **16** als Sedativum aber auch als Antidepressiva in der Medizin eingesetzt.<sup>[43]</sup> Hinzu kommen zahlreiche Forschungsergebnisse, die weitere diverse pharmakologische Verwendungsmöglichkeiten belegen. Untersuchungen mit der Substanz **19** belegen eine positive allosterische Modulation (PAM) des metabotropen Glutamat 2 Rezeptors, was auf ein effektives Antipsychotikum deutet.<sup>[44]</sup> Verbindung **20** wiederum zeigt hervorragende antibakterielle Eigenschaften gegen zahlreiche Bakterienstämme.<sup>[44a, 45]</sup>

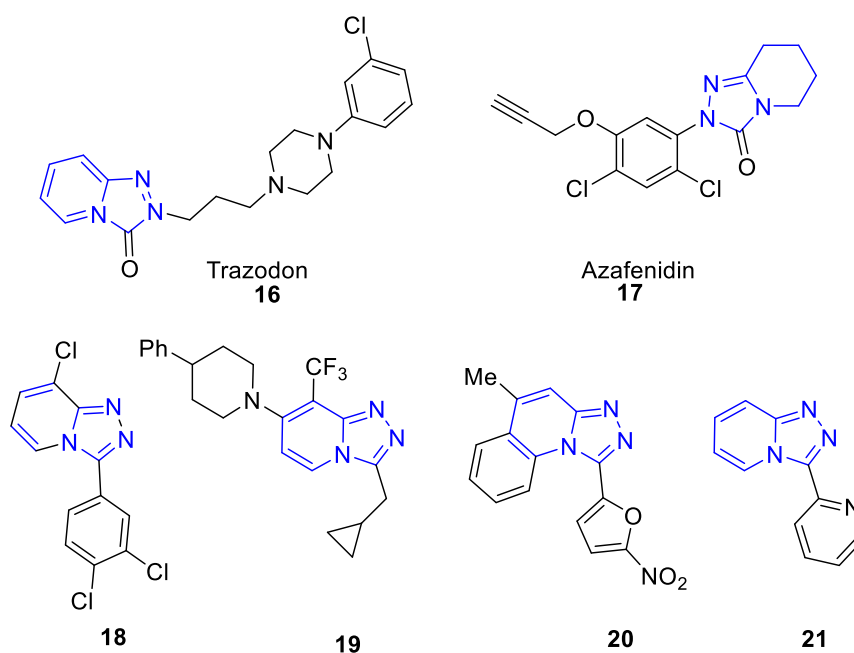


Abb. 27 Derivate des [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridin

Aber auch technische Anwendungen von Triazolopyridinen werden erforscht. Ihre tiefblaue Fluoreszenz und ihre Stabilität prädestinieren diese Stoffklasse besonders für die Verwendung in Hochleistungs-OLED's. Einige Publikationen in diesem Forschungsbereich fokussieren sich dabei auf die Verbindung **21**.<sup>[46]</sup>

Inspiziert von diesen interessanten Forschungsergebnissen soll an den zweifachhalogenierten [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridinen die Stereoselektivität der Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktion untersucht werden. Des Weiteren werden Synthesewege für Substitutionen an 6 und 8 Position der [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridin **13** entwickelt. Durch die erhaltenen Produkte lassen sich Aussagen über die Regioselektivität der Suzuki-Miyaura Kupplung an dieser Stoffklasse treffen. Außerdem ermöglichen die Reaktionsprodukte neue Untersuchungen bezüglich einer Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe. In dieser Arbeit liegt das Interesse jedoch auf der Untersuchung der regioselektiven Kupplung an den chlorierten Positionen im Molekül.

In der Literatur lassen sich Mehrstufensynthesen von 4,3-a verbrückten Triazolopyridinen auf oxidative oder säurekatalysierte Ringschlussreaktionen begrenzen. Üblicherweise wird dabei von 2-Hydrazinopyridinverbindungen ausgegangen.<sup>[39, 45b, 47]</sup>



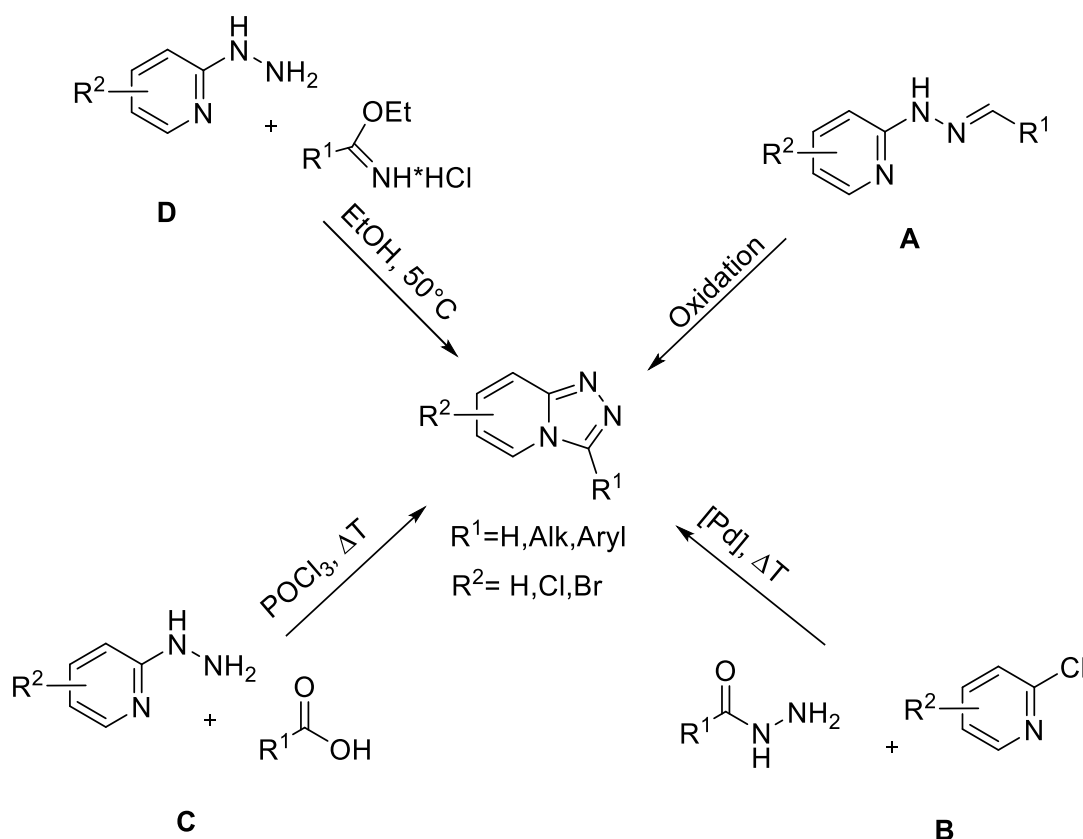


Abb. 28 Syntheserouten [1,2,4]-Triazolo[4,3-a]pyridin

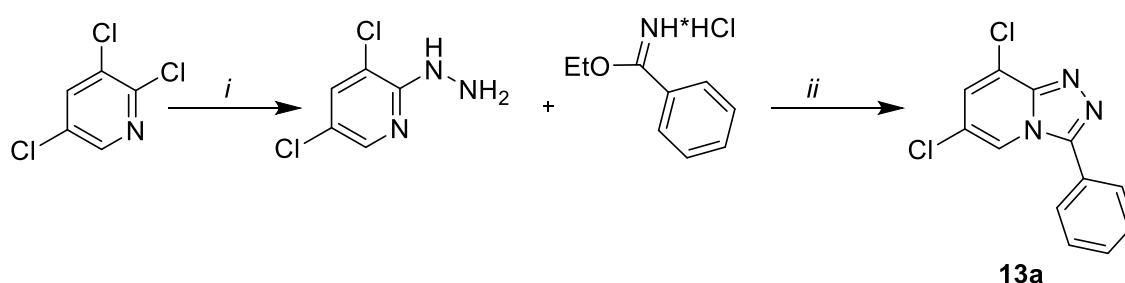
Bei der zweistufigen Synthese **A** wird das Hydrazon mittels oxidativer Zyklisierung in die Zielsubstanz überführt.<sup>[48]</sup> Problematisch bei diesem Syntheseweg sind dabei jedoch die sehr hohen Temperaturen und die Oxidationsmittel, welche auch die Reaktionsprodukte oxidieren können. Auch die Syntheseroute **B** bildet über zwei Syntheseschritte die Zielverbindung. Dabei werden über eine palladiumkatalysierte Buchwald Hartwig Aminierung von Chloropyridinen mit Aldehydhydrazonen und anschließender Zyklisierung sehr selektiv Triazole erhalten.<sup>[49]</sup> Dieser von Larsen und Mitarbeitern entwickelte Weg bietet zahlreiche Vorteile, wie eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Jedoch ist der Einsatz von Palladium als Katalysator und die aufwändige Aufarbeitung der Reaktion ein Nachteil.

Im Gegensatz dazu werden für die „One-Pot“ Tandemreaktion **C** von 2-Hydrazinopyridinen mit Carbonsäuren in Gegenwart von Phosphoroxychlorid keine Metallkatalysatoren benötigt.<sup>[50]</sup> Der Nachteil dieser Reaktion liegt allerdings in den stöchiometrisch anfallenden Abfallprodukten und den hohen Reaktionstemperaturen.

### 3.2 Synthese von 6,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin

Erst kürzlich veröffentlichten Schmidt et. al. eine Synthese **D** bei der das Hydarzinopyridin mit einem Imidatsalz zum gewünschten Triazolopyridin reagiert.<sup>[47, 51]</sup> Diese Reaktion ist schon seit Jahrzehnten bekannt. Jedoch wurde sie wenig beachtet und erforscht.<sup>[52]</sup> Dabei grenzt sie sich in vielerlei Hinsicht von den alternativen Syntheserouten ab. Zum einen nutzen die Autoren umweltfreundliche Lösungsmittel wie Ethanol, und zum anderen erfolgt die Reaktion unter sehr milden Bedingungen bei 50°C und auch die stöchiometrisch anfallenden Abfallprodukte sind ungiftig. Somit sollte sie sich sehr gut als nachhaltige Synthese eignen. Ein Nachteil dieser Synthese liegt jedoch in der Verwendung der Imidate, da diese nur als Hydrochlorid über längere Zeit stabil sind. Zudem lassen sich manche Verbindungen nicht in das korrespondierende Imidat überführen, so dass es zu einer Beschränkung in der Auswahl der Substrate kommt.

Für die hier durchgeführte Reaktion zum 6,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin **1a** konnte die von Schmidt entwickelte Methode verwendet werden. Ausgehend vom 2,3,5-Trichloropyridin erfolgte der Umsatz zum Hydrazin, das dann mit dem Hydrochlorid des Ethylbenzimidat in hohen Ausbeuten um 70 % zum ,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin reagiert **1a**.



**Abb. 29** Synthese von 13a; *i*: Hydrazin (80% in H<sub>2</sub>O) (1,5 Äq.) 1,4-Dioxan, 110°C, 6h,  
*ii*: EtOH (5ml/g), AcOH (0,5 Äq.), NaOAc (1 Äq.)

Die Reaktion erfolgt dabei säurekatalysiert nach dem dargestellten Mechanismus (vgl. Abb. 30 Seite 49). Beide Edukte **I** reagieren im ersten Schritt zum Additionsprodukt Amidrazon **II**, welches durch intramolekulare Protonenumlagerung zum Intermediat **II'** weiterreagiert. Nach Abspaltung des Ammoniumions erhält man das Zielprodukt **1a**. Beim Einsatz von Ausgangsstoffen, die als Hydrochloride vorliegen, muss das Chloridion abgefangen werden, da es in der Reaktion das Amidrazon **II** ebenfalls in das Salz überführt und die Reaktion dann auf dieser Stufe stagniert. Die Folge ist, dass es dann nicht mehr zu einem Ringschluss kommen kann.<sup>[47]</sup>

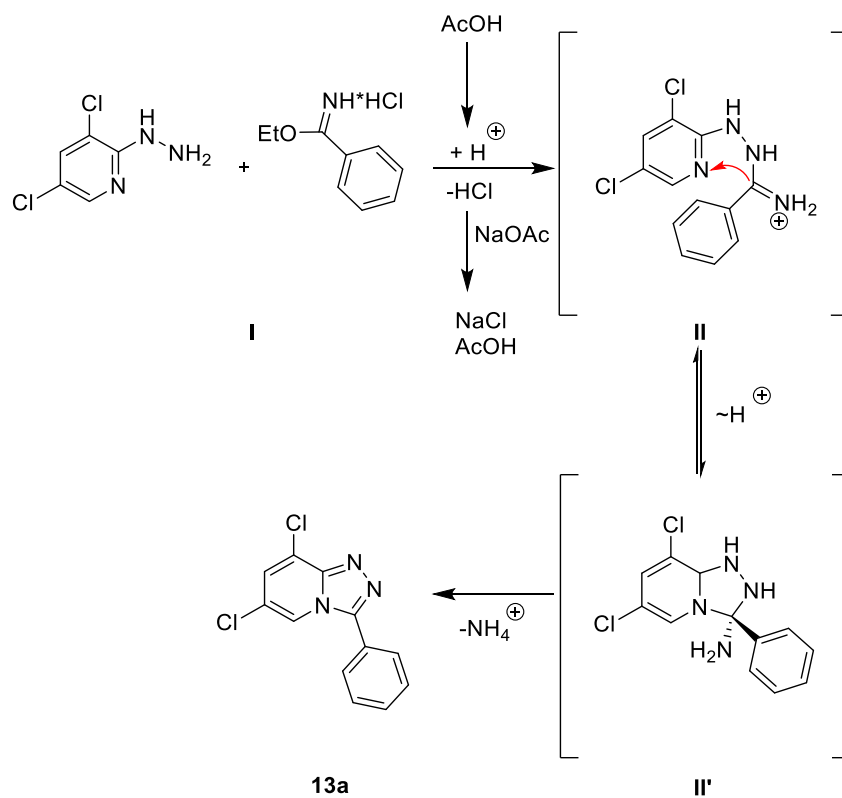


Abb. 30 Mechanismus Triazolopyridinsynthese

Das 6,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin **13a** konnte mit den gängigen spektroskopischen Methoden charakterisiert werden, zusätzlich konnte die Abb. 31 gezeigte Kristallstruktur von **13a** angefertigt werden.

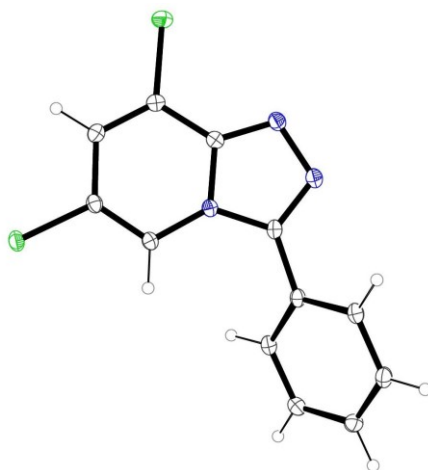
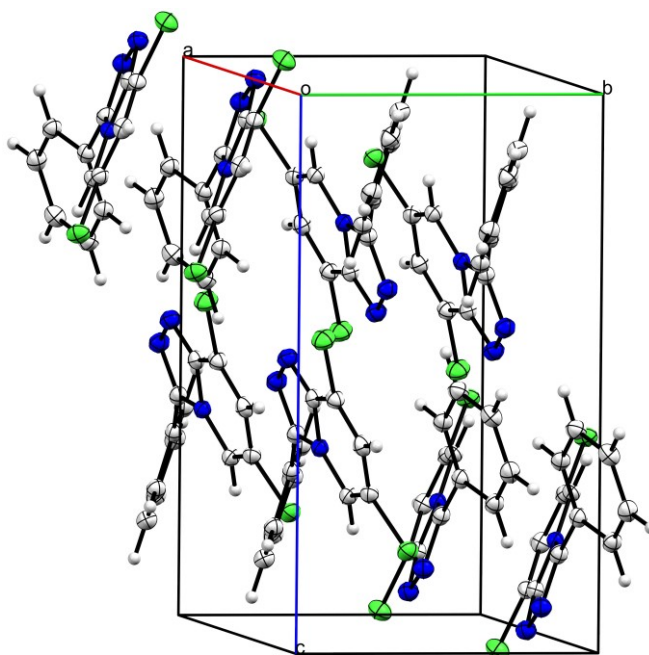


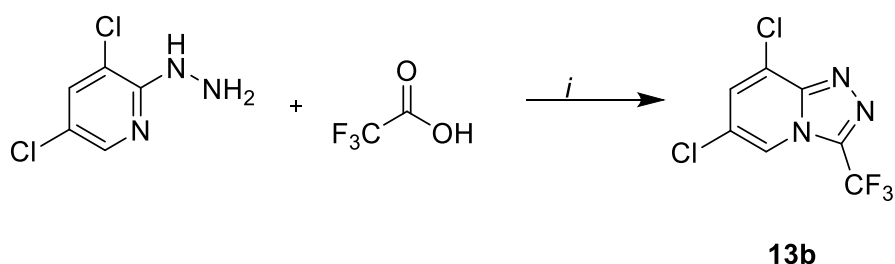
Abb. 31 ORTEP Darstellung von **13a**

Abb. 32 Molekülanordnung im Kristallgitter von **13a**

### 3.3 Synthese von 6,8-Dichloro-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

Die Synthese der Verbindung **13b** war mit der Methode **D** von Schmidt et. al. nicht möglich, da die Synthese des Trifluoromethylimidat aus dem giftigen und gasförmigen Trifluoracetonitril nicht durchgeführt werden konnte. Trotzdem war die Verbindung **13b** als Ausgangsstoff für regioselektive Suzuki-Miyaura Kupplungen interessant, da die Trifluoromethylgruppe einerseits einen elektronenziehenden Effekt auf das Ringsystem besitzt und damit die Reaktivität beeinflusst und zum anderen fluoriierte Substanzen von großer pharmakologischer Bedeutung sind.<sup>[24b, 24c]</sup>

Um das 6,8-Dichloro-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin **13b** zu erhalten, wurde der Syntheseweg **C** genutzt. 3,5-Dichlorohydrazinopyridin und Trifluor-essigsäure reagierten in hohen Ausbeuten von 70 % unter Verwendung von Phosphoroxychlorid zur Zielverbindung **13b**.

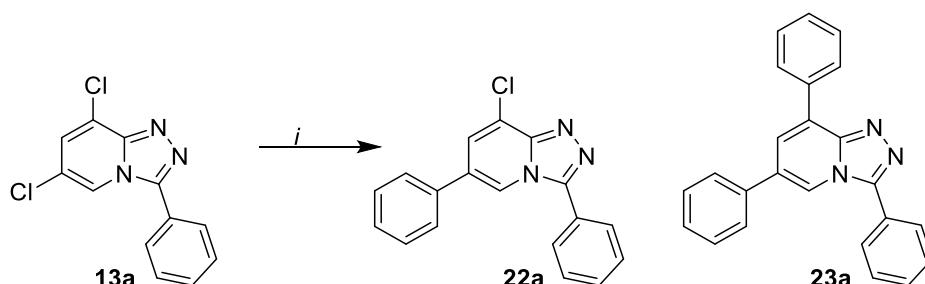


**Abb. 33** Synthese von **13b**; *i*: POCl<sub>3</sub> (0,75ml/mmol) 100°C, 6h

Im <sup>19</sup>F-NMR Spektrum kann der Umsatz der Trifluoressigsäure zum 6,8-Dichloro-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin **13b** in der Reaktionslösung verfolgt werden. Verbindung **13b** konnte mit den gängigen spektroskopischen Methoden charakterisiert werden. Mit der zweidimensionalen NMR Spektroskopie konnten die Signale der zwei Wasserstoffprotonen den Positionen 5 und 7 zweifelsfrei zugeordnet werden. Das Wasserstoffproton in Position 7 ist stärker hochfeldverschoben und erscheint im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum bei 7,53 ppm mit einer Duplettaufspaltung. Das Wasserstoffproton in Position 5 hingegen erscheint im <sup>1</sup>H-Protonenspektrum als Doppelduplett, da es mit dem anderen Proton wechselwirkt. Allerdings koppelt es auch über den Raum mit dem Fluor der Trifluoromethylgruppe, sodass es zu einem Tieffeld verschobenen Doppelduplett Signal bei 8,22 ppm kommt.

### 3.4 Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen am 6,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

Bisher sind keine regioselektiven Kupplungsreaktionen an der Substanzklasse des 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin in der Literatur bekannt. Somit mussten verschiedene Reaktionsbedingungen und Katalysatoren auf ihre katalytische Aktivität untersucht werden. Die Ergebnisse der Optimierung der Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 8 aufgeführt.



**Abb. 34** Synthese von **22a** und **23a**, *i*: Siehe Tabelle 8, PhBOH<sub>2</sub> (1-7 = 3.Äq, 8 = 1,5 Äq), Base, medium, Temp. 20h

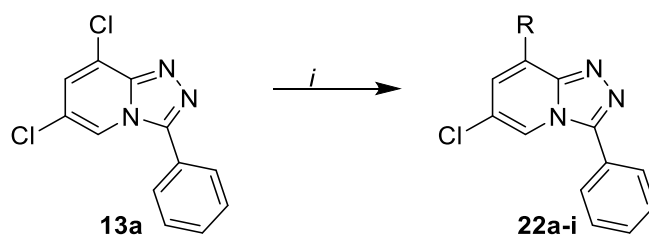
Erst kürzlich wurde in der Literatur von erfolgreichen Modellsystemen für effiziente Kreuzkupplungen von Arylchloriden in wässrigen Medien berichtet.<sup>[53]</sup> Für die hier durchgeführten Optimierungen wurden neben den klassischen Lösungsmitteln Toluol und 1,4-Dioxan, Wasser und ein Toluol-Wasser-Gemisch als Medium für die Katalyse untersucht. Bei der Verwendung von 1,4-Dioxan und Wasser als Medium konnten keine Produktausbeuten über GC/MS gemessen werden. Bei den klassischen katalytischen Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung mit Toluol als Medium und dem Einsatz von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator (vgl. Tabelle 8 Spalte D) konnte ein Eduktumsatz von 84 % gemessen werden, jedoch in einem Produktverhältnis von etwa 1:1 der Produkte **22** und **23**. Um die Selektivität der Reaktion zu erhöhen, wurden weitere Liganden getestet. CataCXium A und S-Phos erbrachten beide höhere Umsätze und Selektivitäten als das Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Tabelle 8 Optimierung von **22a** und **23a**,

	Medium (5ml)	Temp. (°C)	Katalysator (mol%)	Base (Äq.)	GC Umsatz von 1a [%]	GC Ausbeute [%]
	Toluol					
<b>A</b>	(4.5) +H <sub>2</sub> O (0,5)	100	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	35	<b>23a</b> = 4
<b>B</b>	1,4-Dioxan	100	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	21	<b>23a</b> = 6
<b>C</b>	Wasser	100	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	----	---
<b>D</b>	Toluol	100	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	84	<b>23a</b> = 39, <b>22a</b> = 42
<b>E</b>	Toluol	100	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), CataCXium A (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	97	<b>23a</b> = 81
<b>F</b>	Toluol	100	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), S-Phos (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	99	<b>23a</b> = 98
<b>G</b>	Toluol	80	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4)	97	<b>23a</b> = 28, <b>22a</b> = 67
<b>H</b>	Toluol	80	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), S-Phos (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	99	<b>23a</b> = 8, <b>22a</b> = 90

Allerdings war der Ligand S-Phos noch besser für die Katalyse geeignet, da er die höchsten Ausbeuten sowohl für die einfache als auch für die zweifache Arylierung lieferte. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Veröffentlichung von Barder et. al., in der dieser Ligand als äußerst effektiv für die Bildung von Palladiumkomplexen zur Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung von elektronenreichen als auch elektronenarmen Aryl- und Vinylboronsäuren mit sterisch stark gehinderten Arylchloriden beschrieben wird.<sup>[54]</sup> Ein weiteres Katalysatorscreening mit anderen Katalysatorliganden oder verwendeten Reaktionsparametern wurde nicht durchgeführt, da der Fokus dieser Arbeit auf der Produktsynthese liegt und weil die Reaktionen für die zweifache Arylierung (vgl. Tabelle 8 Spalte F) und die einfache Arylierung (vgl. Tabelle 8 Spalte H) höchste Ausbeuten zeigten.

### 3.4.1 Selektive Monoarylierung an Position 8



**Abb. 35** Synthese von **22a-i**, *i*: **13a** (0,5 mmol), R(BOH)<sub>2</sub> (1,1 Äq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 Äq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 Äq), S-Phos (0,1Äq), Toluol 6ml, 24h, 80°C.

**Tabelle 9** Synthese von **22a-i**

22	Arylrest [R]	Aubeute [%] <sup>[a]</sup>
a		70
b		55
c		48
d		45
e		28
f		46
g		76
h		70
i		64

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.



Für die positionselektive Arylierung konnten mit den optimierten Reaktionsbedingungen (vgl. Tabelle 8 Spalte **H**) die Produkte **22a-i** in guten Ausbeuten isoliert werden. Dabei wurden sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Arylboronsäuren erfolgreich an das Substrat **13a** gekuppelt. Der Unterschied zwischen der GC- (Tabelle 8 **Optimierung von 22a und 23a**, Tabelle 8) und der isolierten Ausbeute (Tabelle 9) für Verbindung **22a** lässt sich auf die Aufarbeitung zurückführen. Es ist bekannt, dass stickstoffhaltige Verbindungen bei der Aufarbeitung mittels Säulenchromatografie mit dem stationären Silicagel reagieren können. Zum Beispiel kann das freie Elektronenpaar des Stickstoffs mit den Hydroxyfunktionen des Silikats Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden <sup>[55]</sup>, so dass das Substrat zum Teil an die stationäre Phase gebunden wird und es zu einem Ausbeuteverlust kommt. Dieses Phänomen lässt sich für alle Produkte **22a-i** beobachten. Die Ausbeuten bleiben untereinander trotzdem vergleichbar, da es sich hier um einen systematischen Fehler handelt. Gleichfalls wurde bei der Säulenchromatografie die mobile Phase mit 5 % Pyridin versetzt, so dass die Wechselwirkung des Silikats mit den Verbindungen **22a-i** etwas reduziert werden konnte.

Vergleicht man nun die Ausbeuten der Produkte untereinander, so wird deutlich, dass die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung mit elektronenarmen Arylboronsäuren niedrigere Ausbeuten zwischen 40 % - 55 % lieferten (vgl. Tabelle 9, **22b, c, e, f**). Die elektronenreichen Arylboronsäuren (vgl. Tabelle 9, **22a, g, h, i**) hingegen konnten deutlich effizienter an den Heterozyklus **13a** gekuppelt werden. Die Ausbeuten lagen hier zwischen 64 % und 76 %.

Ebenfalls war es mit der entwickelten Synthese möglich  $sp^3$ -hybridisierte Alkyl-boronsäuren mit dem Triazolopyridin zu verknüpfen. Ein Beispiel hierfür ist Verbindung **22d**, die mit einer Ausbeute von 45 % erhalten wurde.

Die niedrige Ausbeute der Verbindung **22e** lässt sich durch verschiedene Einflussfaktoren begründen. Obwohl die GC/MS Analyse der Reaktionslösung einen annähernd vollständigen Umsatz der Verbindung **13a** zeigte, konnte die Verbindung **22e** nur mit einer Ausbeute von 28 % erhalten werden. Vermutlich lässt sich das auf eine konkurrierende Dehalogenierungsreaktion des Substrates **13a** zurückführen, sowie eine Homokupplungsreaktion zwischen zwei Boronsäuremolekülen.

Zusätzlich bewirkt die Acetylgruppe am Reaktionsprodukt **22e**, eine Desaktivierung und eine Herabsetzung der Löslichkeit des Reaktionsproduktes in organischen Lösungsmitteln. Das

schlechte Lösungsvermögen beeinflusst die Trennung während der Säulenchromatografie. Diese Gründe erklären zum Teil die geringe Ausbeute.

Für die Verbindung **22i** gelang es die Molekülstruktur mittels eines Röntgenbeugungsexperiments des Kristalls zu bestimmen. Die Struktur der Verbindung ist in Abb. 36 als ORTEP Darstellung veranschaulicht.

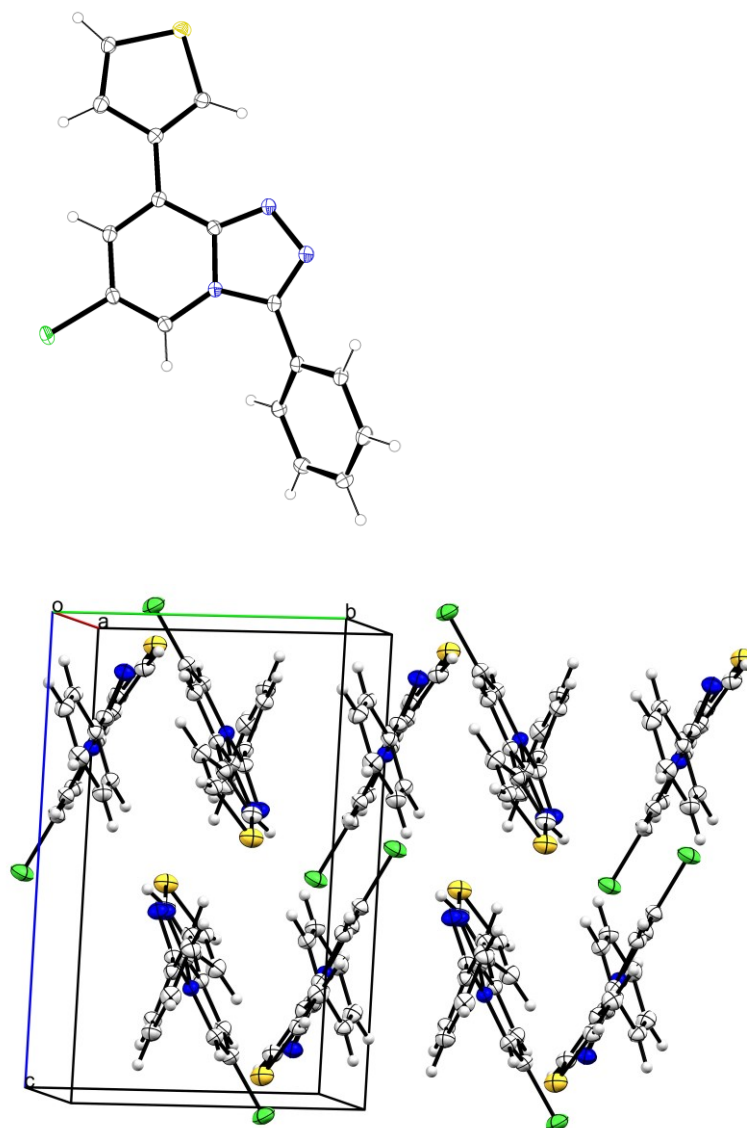
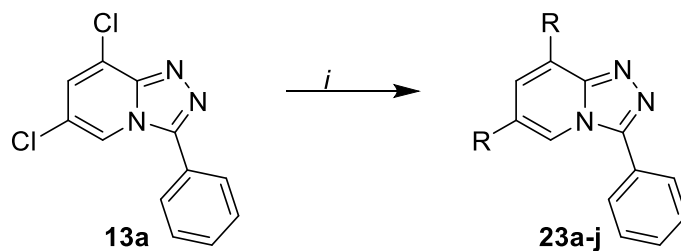


Abb. 36 Ortep Darstellung von **22i**.

Abb. 37 Molekülanordnung im Kristallgitter von **22i**.

### 3.4.2 Diarylierung an Position 6 und 8



**Abb. 38** Synthese von **23a-j**, *i*: **13a** (0,5 mmol), R(BOH)<sub>2</sub> (2,5 Äq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4 Äq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 Äq.), S-Phos (0,1Äq), Toluol 6ml, 24h, 100°C.

**Tabelle 10** Synt hese von **23a-j**

23	Arylrest [R]	Aubeute [%] <sup>[a]</sup>
<b>a</b>		96
<b>b</b>		85
<b>c</b>		95
<b>d</b>		41
<b>e</b>		91
<b>f</b>		67
<b>g</b>		71
<b>h</b>		81
<b>i</b>		51
<b>j</b>		49

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Für die vollständige Diarylierung des 6,8-Dichloro-3-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin **13a** konnten zehn Verbindungen **23a-j** synthetisiert werden. Die Ausbeuten sind durchweg höher als bei der Monoarylierung (vgl. Kapitel 3.4.1), was durch die einfachere Aufarbeitung und Reaktionsführung begründet werden kann. Die höchste Ausbeute lieferte die Verbindung **23a** mit 96 % und die niedrigste Ausbeute mit 41 % wurde für die Verbindung **23d** bestimmt. Auch in bei der Diarylierung konnten mittels Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung elektronenziehende und elektronenschiebende Arylboronsäuren mit dem Startmaterial **13a** zur Reaktion gebracht werden. Zusätzlich lässt sich beweisen, dass elektronenziehende Arylboronsäuren in der katalytischen Reaktion nicht so hohe Ausbeuten liefern, wie die elektronenschiebenden Arylboronsäuren. Die elektronenziehenden Boronsäuren lieferten gute Ausbeuten zwischen 51 % und 95 %. (Vgl. Tabelle 10; **23c, f, h, i**). Diese Ausbeuten werden jedoch von den elektronenschiebenden Boronsäuren mit Ausbeuten von 71 % bis 96 % (Vgl. Tabelle 10; **23a, b, e, g**) übertroffen. Die Verbindungen **23j** und **23d** konnten ebenfalls in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Jedoch liegen diese zwischen 40 % und 50 %.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass der elektronische Einfluss der Arylboronsäure gegenüber den sterischen Effekten bei der Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung am Substrat **13a** überwiegt. So konnten erfolgreich sowohl *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierte Arylboronsäuren mit dem Triazolopyridin **13a** reagieren. Es konnte auch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, ob ein elektronenziehender oder -schiebender Substituent in orthosubstituiert ist (vgl. Tabelle 10; **23e-h**).

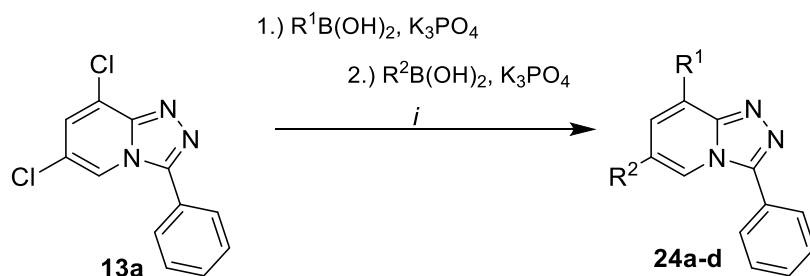
Alle Produkte **23a-j** konnten mit den gängigen spektroskopischen Methoden bestimmt werden. So zeigen sich im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum bei der Verbindung **23b** neben den Signalen der Aromatenprotonen auch zwei Singulettssignale für die Methoxygruppen bei 3,86 ppm und 3,89 ppm. Für die Verbindungen **23e** und **23g** finden sich ebenfalls charakteristische Singulettssignale für die Methylgruppen, die eine zweifache Arylierung beweisen. Bei der Verbindung **23e** findet man diese Singulettssignale bei 2,36 ppm und 2,39 ppm. Bei der Verbindung **23g** findet man ebenfalls zwei Singulettssignale bei 2,44 ppm und 2,42 ppm. Diese Signale korrelieren auf Grund der Symmetrie mit je zwei Methylgruppen und entsprechen so den vier Methylgruppen des Moleküls.

Bei den fluorierten Arylresten können durch die  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektren die erfolgreichen Arylierungen bestätigt werden. So findet man für die Verbindungen **23c** und **23h** die charakteristischen Trifluoromethylsignale bei -62,69 ppm und -62,75 ppm. Für die Verbindung **23f** findet man ebenfalls die charakteristischen Fluorsignale bei einer chemischen Verschiebung von -115,28 ppm und -116,87 ppm.

Auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR Experiment können die charakteristischen Signale für die Methyl-, Trifluoromethyl und Methoxygruppen zur genaueren Identifizierung genutzt werden. Im Datensatz „5.3 Experimentelle Daten zu Kapitel 3 Triazapyridine“ sind die Charakteristischen Signale der Molekülfragmente aufgeführt.

Neben der NMR Spektroskopie konnten mit der hochauflösenden und der gaschromatografischen Massenspektroskopie die Molmassen der Verbindungen **23a-j** bestimmt werden

## 3.4.3 „One Pot Two Step“-Diarylierung an Position 6 und 8



**Abb. 39** Synthese von **24a-d**, *i*: **1a** (0,5 mmol),  $R(BOH)_2$  (1,1 Äq),  $K_3PO_4$  (2 Äq.),  $Pd(OAc)_2$  (0,05 Äq), S-Phos (0,1Äq), Toluol 6ml, 24h, 80°C.

**Tabelle 11** Synthese von **24a-d**

24	Arylrest [R <sup>1</sup> ]	Arylrest [R <sup>2</sup> ]	Aubeute [%] <sup>[a]</sup>
<b>a</b>			56
<b>b</b>			45
<b>c</b>			68
<b>d</b>			72

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Nachdem sowohl die einfache und zweifache Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung am Triazolopyridin **13a** erfolgreich durchgeführt werden konnte, bestand ein großes Interesse in der unterschiedlichen Funktionalisierung der reaktiven Positionen 6 und 8.

Es besteht die Möglichkeit eine monosubstituierte Verbindung aus Tabelle 9 **22a-i** in einer weiteren Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung an der zweiten chlorierten Position durch eine andere Arylboronsäure in die Verbindungen **24a-d** zu überführen. Es ist allerdings viel effektiver diese unterschiedliche Arylierung der zwei halogenierten Positionen 6 und 8 des Moleküls **13a** in einer Reaktion zu substituieren. Die Vorteile sind ein geringerer Lösungsmittel- und Katalysatorbedarf. Außerdem kann somit ohne Aufarbeitung des ersten Reaktionsschritts das Produkt deutlich schneller synthetisiert werden. Aus diesem Grund

wurde eine Eintopfreaktion entwickelt, bei der durch stufenweise Zugabe der Arylboronsäuren die Verbindungen **24a-d** in guten Ausbeuten isoliert werden konnten. Dabei wurden der Katalysator und das Lösungsmittel mit Verbindung **13a** und die ersten Arylboronsäure sowie zwei Äquivalenten Base zur Reaktion gebracht. Für **24a** erhält man als Zwischenprodukt **22a**, dass im Reaktionsmedium ohne Aufarbeitung durch weitere Zugabe der 4-Methoxyphenylboronsäure und zwei Äquivalenten Base zur Zielverbindung **24a** abreagiert. Bei den Reaktionen **24c** und **24d** erhält man in situ das Zwischenprodukt **22c**, welches durch weitere Zugabe der entsprechenden Arylboronsäuren zu den Verbindungen **24c** beziehungsweise **24d** reagiert.

Durch die gängigen analytischen Methoden konnten die Verbindungen **24a-d** zweifelsfrei charakterisiert werden. Im  $^1\text{H}$ -NMR lassen sich neben der Anzahl der Arylprotonen die Wasserstoffe der funktionellen Gruppen zuordnen.

Vergleicht man die Regioisomere **23e** und **24b**, so besitzen beide Verbindungen zwei Singulettssignale für die Methylgruppen. Jedoch unterscheiden sich diese in ihrer chemischen Verschiebung. Die Methylgruppen der Verbindung **24b** haben eine chemische Verschiebung von 2,34 ppm und 2,26 ppm und können somit von denen der Verbindung **23e** bei 2,39 ppm und 2,36 ppm differenziert werden. Da jedoch die Massenspektrometrie gleiche Molmassen für beide Verbindungen belegt, lässt sich zweifelsfrei beweisen, dass es sich um Regioisomere handeln muss. Nun lässt es sich auch vermuten, dass es sich bei der Verbindung **24b** um das Regioisomer handeln kann, bei dem beide Methylgruppen in *ortho*-Position am konjugierten Arylrest zu finden sind. Dieses Isomer kann entstehen, wenn es zu einer zweifachen Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung mit der zweiten Boronsäure  $\text{R}^3_{4b}\text{B}(\text{OH}_2)$  kommt. Diese Annahme lässt sich durch das  $^{13}\text{C}$ -NMR Experiment widerlegen. Bei einer solchen Reaktion, müssten 6 CH-Signale mit doppelter Intensität zu finden sein. Diese entstehen aufgrund der symmetrischen Kohlenstoff-Wasserstoff Arylgruppen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **24b** sind jedoch nur vier CH Signale zu finden, welche nur diesem Isomer zugeordnet werden können.

Für die Verbindung **24a** kann man die erfolgreiche Kupplungsreaktion durch die Methoxyprotonen mit einer chemischen Verschiebung von 3,86 ppm beweisen.

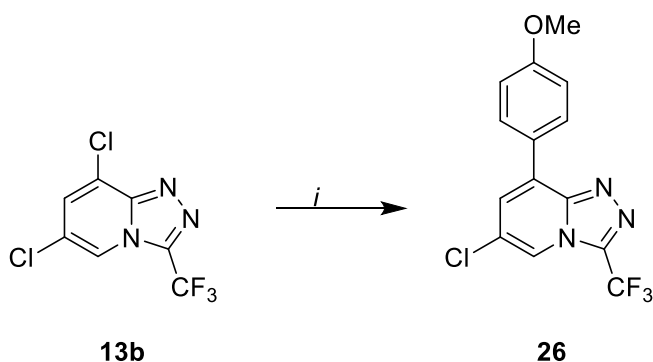
Auch für die Verbindungen **24c** und **24d** kann die erfolgreiche Kupplungsreaktion durch die charakteristische CF<sub>3</sub>-Gruppe und die Methoxyprotonen im <sup>1</sup>H und <sup>19</sup>F NMR-Spektrum für **24c** bewiesen werden.



### 3.5 Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen am 6,8-Dichloro-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

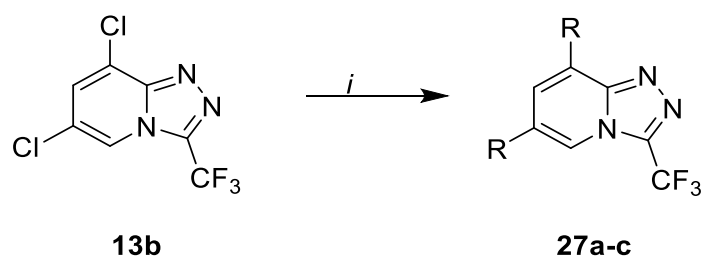
An der Verbindung **13b** konnten mit den gewählten Reaktionsbedingungen ebenfalls regioselektive Suzuki Reaktionen durchgeführt werden. Die Reaktivität konnte durch die Substitution der Position 3 mit einer Trifluoromethylgruppe nicht signifikant verändert werden, weshalb nicht mehr als fünf Produkte synthetisiert wurden. Im Vordergrund steht die Frage, ob die Veränderung des Triazolopyridins durch die Trifluoromethylgruppe in Position 3 eine Änderung der biologischen Aktivität bewirkt.

Bei der Monoarylierung der Verbindung **13b** zu **26** wurden die gleichen Reaktionsbedingungen verwendet wie bei der Monoarylierung von **13a** zu **22a-i**. Dabei konnte **26** in einer sehr guten Ausbeute von 89 % isoliert werden. Vergleicht man das mit der Monoarylierung von Verbindung **13a** zu **22b**, so ist die Ausbeute annähernd identisch.



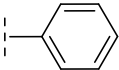
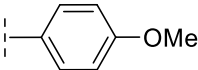
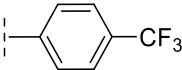
**Abb. 40** Synthese von **26a**, *i*: **13b** (0,5 mmol), R(BOH)<sub>2</sub> (1,1 Äq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 Äq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 Äq.), S-Phos (0,1Äq.), Toluol 6ml, 24h, 80°C.

Auch die Suzuki-katalysierte Substitution der beiden Chlorpositionen des 3-Trifluoromethyltriazapyridins **13b** erfolgte mit den zuvor genutzten Reaktionsbedingungen aus Kapitel 3.4.2. Insgesamt konnten die Verbindungen **27a-c** in sehr guten Ausbeuten von 75 % – 91 % erhalten werden. Auch hier kann man durch die synthetisierten Produkte zeigen, dass sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Substanzen an der Boronsäure den entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute besitzen. So lieferte ein elektronenziehender Substituent bei der Synthese zu Verbindung **27c** eine Ausbeute von 91 %. Eine elektronenschiebende Methoxyfunktion hingegen, führte zu einer niedrigeren Ausbeute von 75 % bei der Synthese von **27b**.



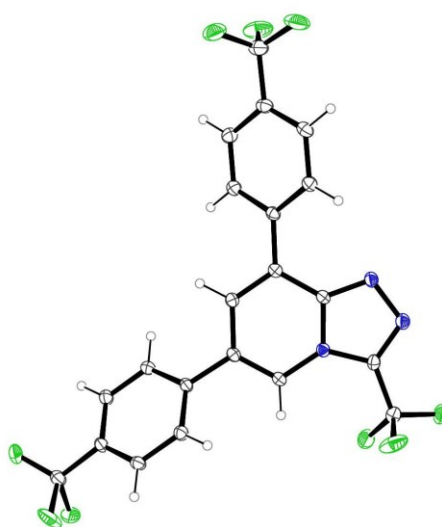
**Abb. 41** Synthese von **27a-c**, *i*: **13b** (0,5 mmol), R(BOH)<sub>2</sub> (2,5 Äq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4 Äq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 Äq), S-Phos (0,1Äq), Toluol 6ml, 24h, 100°C.

**Tabelle 12** Synthese von **27a-c**

<b>27</b>	<b>Arylrest [R]</b>	<b>Ausbeute [%]<sup>[a]</sup></b>
<b>a</b>		82
<b>b</b>		75
<b>c</b>		91

[a] Ausbeute an isolierten Produkten.

Für die Zweifacharylierung von Verbindung **27c** konnte eine Kristallstruktur gemessen und in Abb. 42 dargestellt werden. Dabei weist der Arylrest an Position 4 einen Torsionswinkel von 35,18(8)° und der Rest an Position 8 einen Winkel von 43,94(8)° auf.



**Abb. 42** ORTEP Darstellung von **27c**.

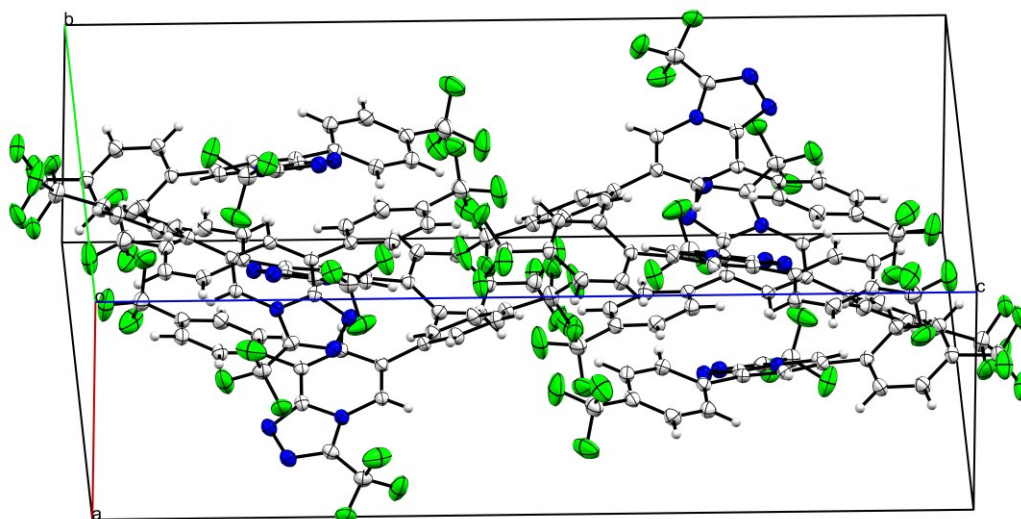


Abb. 43 Molekülanordnung im Kristallgitter von **27c**

Für eine unterschiedliche Substitution der beiden halogenierten Positionen 6 und 8 des 6,8-Dichloro-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridins wurde die in Kapitel 3.4.3 entwickelte „One-Pot Two-Step“ Synthese erfolgreich übertragen. Somit wird eine neue Substanzklasse der 6,8-diarylierten 3-Trifluoromethylpyridine zugänglich.

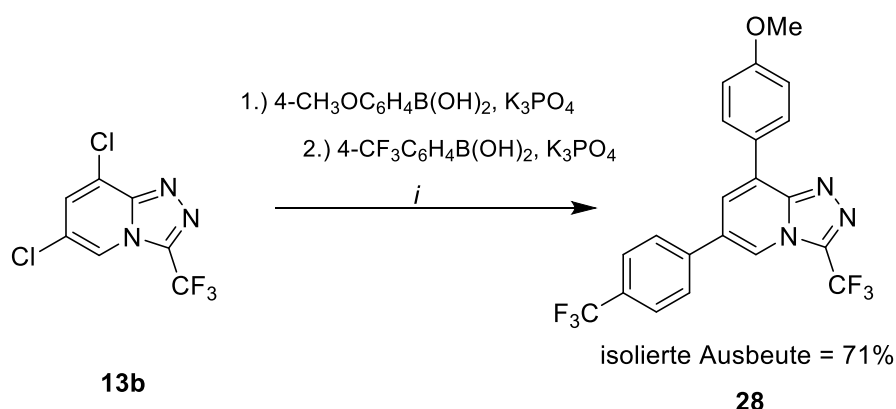


Abb. 44 Synthese von **28**, *i*: **13b** (0,5 mmol), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(BOH)<sub>2</sub> (1,1 Äq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 Äq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 Äq), S-Phos (0,1 Äq), Toluol 6ml, 24h, 80°C.

Es lässt sich also schlussfolgern, dass die entwickelten Suzuki-Miyaura Reaktionen für eine positionsselbte Funktionalisierung der halogenierten Positionen des Triazapyridins **13b** außerordentlich gut geeignet sind. Unabhängig vom Rest am dritten Kohlenstoff der Verbindung **13b** erfolgt der erste Angriff während der Suzuki-Miyaura Katalyse am Chlor in Position 8. Anschließend wird die Position 6 durch ein Boronsäurerest substituiert. Die Katalyse kann durch die selektive Zugabe der Arylboronsäure und Variierung der

Temperatur sehr genau und effizient gesteuert werden. Dies ist insbesondere für den Aufbau von bioaktiven, komplexen Wirkstoffen interessant.

Die Verbindungen **26** bis **28** wurden durch diverse analytische Methoden klassifiziert, wobei sich insbesondere die NMR Spektroskopie für die strukturelle Bestimmung der Moleküle eignete. Auch in diesen Verbindungen finden sich funktionelle Gruppen. Insbesondere die Methoxy- und Trifluoromethylreste ermöglichen eine einfache Identifizierung der Substanzen.

In der Verbindung **26** findet man im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum die Methoxygruppe *para*-Methoxygruppe bei 3,86 ppm. Zusätzlich zu den beiden Aromatenprotonen kommen nach der erfolgreichen Suzuki-Miyaura Reaktion zwei Multiplettsignale hinzu, die den *ortho*- und *meta*ständigen Wasserstoffprotonen des Methoxyphenylrings zugeordnet werden können.

Des Weiteren zeigt die Verbindung **26** ein  $\text{CF}_3$ -Signal im  $^{19}\text{F}$ -Spektrum bei -63,17 ppm. Dies beweist, dass es durch die Addition der Boronsäure an das Triazolopyridin **13b** zu einer Verschiebung des  $\text{CF}_3$ -Signals um 0,12 ppm kommt. Zusätzlich erscheint im GC-MS Spektrum der Verbindung das typische Isotopenmuster für ein Chlor, welches sich von dem Isotopenmuster der Verbindung **13b** mit zwei Chloratomen in der Molekülstruktur deutlich unterscheidet.

Für die Verbindung **27a-c** lieferten die NMR-Spektren ebenfalls charakteristische Signale zur Molekülidentifizierung. So sind für das Molekül **27c** die drei  $\text{CF}_3$ -Signale im  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektrum charakteristisch. Dass es sich hierbei um  $\text{CF}_3$ -Gruppen handelt, lässt sich durch die Quartettaufspaltung der tertiären Kohlenstoffe im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum belegen. Diese Signale besitzen Kopplungskonstanten von ca. 272 Hz und erscheinen für dieses Molekül bei 123,85 ppm, 123,76 ppm für die Trifluormethylgruppen an den Phenylringen und deutlich hochfeldverschoben bei 118,96 ppm. Die Hochfeldverschiebung für die  $\text{CF}_3$ -Gruppe am Triazolring resultiert aus dessen elektronspendendem Effekt.

Für Verbindung **27b** sind die zwei charakteristischen Methoxyfunktionen erneut das Indiz für die erfolgreiche Synthese der Verbindung. So weist das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum neben den

Signalen im Aromatenbereich zwei intensive Singulettssignale der Methoxygruppen auf. Ebenfalls findet man im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum neben den Kohlenstoffsignalen der Methoxyfunktionen auch das charakteristische Quartett des Kohlenstoffs der Trifluoromethylfunktion bei 119,32 ppm.

Für die Verbindung **28** muss neben der Charakterisierung des Moleküls auch der Beweis des positionselektiven Angriffs der Boronsäuren erbracht werden. Daher bedarf es neben dem Nachweis der Identität durch funktionelle Gruppen auch den Nachweis des Angriffs an der entsprechenden Position im Molekül **28**. Zum einen lassen sich die beiden  $\text{CF}_3$ -Gruppen des Moleküls sehr einfach nachweisen, da auch diese ein quartäres Signal im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum bei 123,97 ppm und 119,21 ppm aufweisen, zusätzlich zu dem Charakteristischen Kohlenstoffsignal der Methoxyfunktion bei 55,54 ppm.

## 4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen ausgehend von einer Chinolinverbindung und zwei Triazolopyridinderivaten mittels der Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktion ein regioselektiven Angriff an verschiedenen sterisch anspruchsvollen Positionen der Moleküle durchzuführen. Dabei wird grundsätzlich das elektronenärmere Reaktionszentrum von der katalytischen Spezies bevorzugt. Es konnte sogar gezeigt werden, dass Reaktionen die durch einen einzelnen Katalysator nicht die erwünschten Zielverbindungen lieferten, durch die kombinierte Verwendung von homogenen und heterogenen Katalysatoren erfolgreich verliefen. Dabei wurden die regio- und chemoselektiven Eigenschaften der Katalysatoren gezielt eingesetzt. Hier lässt sich die komplexe Synthese des 8-Phenyl-4-(p-tolyl)-2-(trifluoromethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)chinolin (**6e**) anführen. Um solch komplizierte Substanzen zu synthetisieren bedarf es optimaler Reaktionsbedingungen, insbesondere um eine Substitution an sterisch stark anspruchsvollen Molekülstellen durchzuführen. Solche Reaktionsbedingungen konnten in dieser Arbeit entwickelt werden und führten zu hohen Ausbeuten für alle mono- und polyarylierten Verbindungen. Auch konnte veranschaulicht werden, dass mit den modernen Phosphinliganden wie S-Phos (**P5**), reaktionsträge Arylchloride positionsselektiv mit Boronsäuren reagieren können. So gelang es aus den zweifachchlorierten Triazolopyridinen **13a** und **13b** in einer Eintopfsynthese mit zwei verschiedenen Arylboronsäuren die Verbindungen **24a-d** und **28** zu synthetisieren.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die hier durchgeführten Kreuzkupplungen eine sehr geeignete Methode für die Einführung von Arylresten und funktionellen Gruppen darstellt. Sie liefert eine exzellente Selektivität und kann auch bei milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Insgesamt wurden in dieser Arbeit 66 neue Verbindungen synthetisiert. An den neuen dreifachhalogenierten Chinolinverbindungen konnten insgesamt 34 bisher unbekannte Verbindungen und an den neuartigen zweifachchlorierten Triazolopyridinen konnten ebenfalls 28 neue organische Moleküle durch Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungen hergestellt und charakterisiert werden.

## 5 Experimentalteil

### 5.1 Methoden

## NMR-Spektroskopie

Die NMR Spektren wurden mit den folgenden Geräten der Firma Bruker am Institut für Chemie an der Universität Rostock aufgenommen.

- **Bruker AVANCE 500** (Baujahr 2001), Probenköpfe: BBO, 5mm; BBI, 5 mm; Gradiententechnik, Temperiereinheit; XWINNMR.
- **Bruker AVANCE 300 III** (Baujahr 2007), Probenköpfe: BBO, 5mm (mit Gradienten); QNP ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), 5 mm; invers ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), 5 mm; BB ( $^{109}\text{Ag}$  -  $^{31}\text{P}$ ), 10 mm; Probenwechsler, Temperiereinheit, TOPSPIN 2.3.
- **Bruker AVANCE 250 II** (Baujahr 2006), Probenköpfe: BBO, 5mm; QNP ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), 5 mm; Probenwechsler, Temperiereinheit, TOPSPIN 2.0.

Die Auswertung Spektren wurde mit der Software MestReNova Version 6.0.2-5475 durchgeführt.

Neben den eindimensionalen  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  Spektren wurden auch DEPT, NOESY, HMBC und HSQC Spektren aufgenommen, um die Strukturen zu charakterisieren.

Die  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit der Software MestReNova 6.0.2 ausgewertet und auf Deuteriochloroform ( $\delta = 7.26$  ppm bzw.  $\delta = 77.16$  ppm) kalibriert. Im Datensatz sind charakteristische Signale wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Duplett, ddd = Duplett eines doppelten Dupletts, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett, m = Multiplett. Abkürzungen : Ph = Phenyl, Ar = Aromat, qu = quartär (Kohlenstoff).

### Röntgenstrukturanalyse

Die Datensammlung erfolgte auf einem Bruker Kappa APEX II Duo Diffraktometer. Die Struktur wurde mit den Direkten Methoden gelöst (SHELXS-97)<sup>[56]</sup> und mit voller Matrix nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen  $F^2$  verfeinert (SHELXL-2014).<sup>[57]</sup> Das Programm ORTEP 3 wurde für die Moleküldarstellung genutzt, für die Darstellung der Kristallstruktur wurde das Programm Mercury CCDC genutzt. Alle in dieser Arbeit abgebildeten Röntgenstrukturen sind durch thermische Ellipsoide mit 55% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit dargestellt.

### Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden am Leibnitzinstitut für Katalyse mit folgendem Gerät aufgenommen:

- Geräte Typ: Nicolet 550 FT-IR
- Baujahr: 2007
- Methoden: ATR

Die gemessenen Signale wurden wie folgt unterteilt: w = weak, m = medium, s = strong.

### Massenspektrometrie (MS)

Am Leibnitz Institut für Katalyse erfolgte die Messung der massenspektrometrischen Daten Sowohl für die Niederauflösungsmessung, als auch für die hochauflösende Massenspektroskopie.

Verwendet wurden folgende Geräte:

- Finnigan MAT 95-XP (Thermo Electron) für EI/CI
- 6890 N/5973 (Agilent) für GC/MS
- 6210 Time-of-Flight LC/MS (Agilent) für ESI LC/MS

### Schmelzpunkt

Die Bestimmung des Schmelzpunktes der Proben erfolgte mit folgendem Polarisationsmikroskop.

- Laborlux 12 Pol S (Leitz)



## 5.2 Experimentelle Daten zu Kapitel 2 Chinoline

Alle Chemikalien die nicht anderweitig gekennzeichnet sind, wurden von den kommerziellen Chemikalienherstellern bezogen und direkt ohne Reinigung verwendet. Wasserfreie Lösungsmittel wurden mit den gängigen Methoden getrocknet. Die Synthese der Startmaterialien wurde aus den in der Literatur beschreibenden Methoden durchgeführt.

### Allgemeine Synthesevorschrift A für die monosubstituierten Chinoline (ASV-A)

3,8-Dibromo-4-chloro-2-(trifluoromethyl)chinolin (**2b**) (150mg, 0,385 mmol), Boronsäure (0,432 mmol, 1,1 Äq.),  $K_3PO_4$  (163 mg, 0,77 mmol, 2 Äq.),  $Pd(PPh_3)_4$  (22,26 mg, 0.019 mmol, 0,5 mol%) werden in ein argongespültes Glasdruckrohr gegeben. Es werden 2ml Toluol in das Reaktionsgefäß gefüllt. Das Druckrohr wird verschlossen und auf 100°C für 10-24h erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur (20°C) wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäuresester und Wasser gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird gesammelt und in einem Rotationsverdampfer unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatografie gereinigt. .

### Allgemeine Synthesevorschrift B für die dreifachsubstituierten Chinoline (ASV-B)

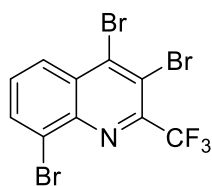
3,4,8-Tribromo-2-(trifluoromethyl)chinolin (**2a**) (150mg, 0,385 mmol), Boronsäure (1,54 mmol, 4 Äq.),  $K_3PO_4$  (2,31 mmol, 6 Äq.), Pd/C 10wt% (10 mol%) wurden mit 2 ml DMF in ein argongespültes Glasdruckrohr gefüllt und anschließend verschlossen. Das Reaktionsgefäß wurde auf 100°C für 24h erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur (20°C) wird die Mischung durch Zelite gefiltert und mit 25ml Wasser gewaschen. Dabei fällt weißer Niederschlag aus. Die Suspension wird filtriert und der Feststoff wird in wenig Ethanol umkristallisiert. Man erhält das Reaktionsprodukt als weißen Feststoff.

**Allgemeine Synthesevorschrift C für die zweifachsubstituierten Chinoline (ASV-C)**

3,8-Dibromo-4-chloro-2-(trifluoromethyl)chinolin (**2b**) (150mg, 0,385 mmol), Boronsäure (0,963 mmol, 2,5 Äq.),  $K_3PO_4$  (327 mg, 1,54 mmol, 4 Äq.), Pd/C 10wt% (10 mg, 0,5 mol%) werden in ein argongespültes Glasdruckrohr gegeben. Es werden 2ml Toluol in das Reaktionsgefäß gefüllt. Das Druckrohr wird verschlossen und auf 100°C für 10-24h erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur (20°C) wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäuresester und Wasser gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird gesammelt und in einem Rotationsverdampfer unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatografie gereinigt. .

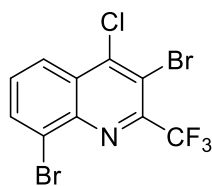
**Allgemeine Synthesevorschrift D für die aminsubstituierten Chinoline (ASV-D)**

3,8-Dibromo-4-chloro-2-(trifluoromethyl)chinolin (**2b**) (150mg, 0,385 mmol), sekundäres Amin (0,963 mmol, 2,5 Äq.),  $K_2CO_3$  (327 mg, 1,54 mmol, 4 Äq.) werden in ein argongespültes Glasdruckrohr gegeben. Es werden 5ml DMF in das Reaktionsgefäß gefüllt. Das Druckrohr wird verschlossen und auf 120°C für 16h erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur (20°C) wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan und Wasser gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird gesammelt und in einem Rotationsverdampfer unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatografie gereinigt.

3,8-Dibromo-2-trifluoromethyl-4(1*H*)-quinolinone (**1**)**3,4,8-Tribromochinolin (2a)**

Das 3,8-Dibromo-2-trifluoromethyl-4(1*H*)-chinolinon (5 g, 17 mmol) (**1**) wurde portionsweise dem Phosphoroxylbromid (4,9 g, 17 mmol) zugegeben, während es von 75°C auf 150°C erwärmt wird. Nach zwei Stunden wird die Reaktionslösung in 0,4 Liter Eiswasser. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Methanol umkristallisiert. **2a** wird als weißer Feststoff (5,1 g, 68 %) mit Smp.: 125°C. erhalten.

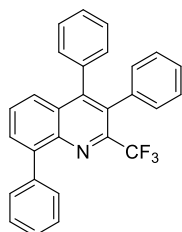
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.30 (dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz, 1H, H-7), 8.19 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz, 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.62 (dd,  $J = 8.6, 7.5$  Hz, 1H, H-5).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -66.18.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 145.95 (q,  $^2J = 34.5$  Hz, C-2), 141.99 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ , C-3), 140.24 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ) 135.27, 131.36 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.10 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 127.80 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.55 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 120.48 (q,  $^1J = 276.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.39 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 1598 (w), 1556 (w), 1443 (m), 1380 (w), 1352 (w), 1298 (m), 1258 (m), 1186 (s), 1127 (s), 1003 (m), 893 (w), 803 (m), 758 (s), 712 (s), 624 (m), 517 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 435 (98), 433 ( $\text{M}^+$ , 100), 354 (12), 285 (17), 194 (16), 180 (7), 124 (7), 99 (11), 69 (11). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_3^{79,79,79}\text{Br}_3\text{F}_3\text{N}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 433.78202, found 433.7822. HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_3^{79,79,81}\text{Br}_3\text{F}_3\text{N}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 435.78, found 435.78012.

**3,8-Dibromo-4-Chloro-Quinolin (2b)**

Das 3,8-Dibromo-2-trifluoromethyl-4(1*H*)-chinolinon (2,1 g, 5.66 mmol) (**1**) wurde portionsweise dem Phosphoroxylchlorid (1,5 ml) zugegeben. Nach 6 Stunden unter Rückfluss wird die Reaktionslösung in 0,4 Liter Eiswasser. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Methanol umkristallisiert. **2b** wird als weißer Feststoff (1,51 g, 70 %) mit Smp.: 125°C. erhalten.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.27 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-7), 8.18 (dd,  $^3J = 7.5$ ,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.62 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H-5).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -66.13.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 145.89, 142.36 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 135.39, 131.13 (CH), 129.27, 126.62 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 124.61(CH), 120.64 (q,  $^1J = 276.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 115.41 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3476 (w), 3346 (w), 3100 (w), 1812 (w), 1597 (w), 1560 (w), 1444 (m), 1383 (w), 1354 (w), 1312 (m), 1262 (m), 1192 (m), 1135 (s), 1019 (m), 898 (m), 806 (m), 786 (m), 761 (s), 726 (s), 625 (m), 520 (m), 458 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 389 ( $\text{M}^+$ , 100), 387 (45), 320

(14), 241 (23), 194 (15), 160 (8), 124 (14), 99 (16), 69 (63), 61 (8). HRMS (EI) calcd. for  $C_{10}H_3Br_2ClF_3N$   $[M]^+$  is 386.82674, found 386.82644.

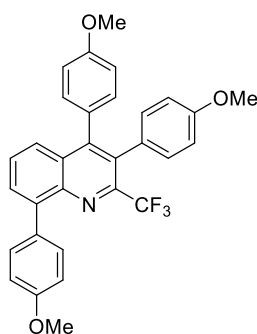
### 3,4,8-Diphenyl-2-(trifluoromethyl)chinolin (3a)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3a** als weißer Feststoff (82 mg, 54%) mit Smp. = 201°C isoliert werden.

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.00 – 7.90 (m, 3H), 7.74 – 7.47 (m, 5H), 7.37 – 7.11 (m, 10H).  $^{19}F$  NMR( $CDCl_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -61.71.  $^{13}C$  NMR( $CDCl_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 150.64 ( $C_{qu}$ ), 145.18 (q,  $^2J = 32.1$  Hz, C-2), 143.42, 141.52, 138.63, 136.23, 135.55, 131.72 ( $C_{qu}$ ), 131.25 (2x $CH_{Ar}$ ), 131.01, 130.68, 130.66 (CH), 130.12 (2x $CH_{Ar}$ ), 128.82 ( $C_{qu}$ ), 128.72 ( $CH_{Ar}$ ), 127.99, 127.96, 127.76(2x $CH_{Ar}$ ), 127.49 ( $CH_{Ar}$ ), 127.32 (2x $CH_{Ar}$ ), 126.38 (CH), 122.05 (q,  $^1J = 277.0$  Hz,  $CF_3$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): = 3046 (w), 1599 (w), 1458 (w), 1441 (w), 1393 (w), 1373 (w), 1303 (w), 1171 (w), 1121 (w), 1102 (w), 1065 (w), 760 (w), 694 (m), 644 (w), 614 (w), 523 (w), 447 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 425 ( $M^+$ , 88), 424 (100), 354 (21), 328 (3), 192 (13), 182 (7). HRMS (ESI-TOF): calcd for  $C_{28}H_{18}F_3N$  ( $[M+H]^+$ ) 426.14641, found 426.14656. HRMS (ESI-TOF): calcd for  $C_{28}H_{18}F_3N$  ( $[M+Na]^+$ ) 448.12836, found 448.12854.

### 4-Chloro-3,8-bis(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (3b)

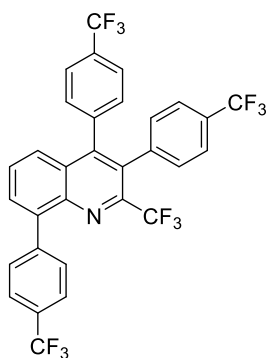


Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3b** als weißer Feststoff (175 mg, 98%) mit Smp. = 205°C isoliert werden.

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.88 – 7.81 (m, 3H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 4H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).  $^{19}F$  NMR( $CDCl_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -61.68.  $^{13}C$  NMR( $CDCl_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.44, 158.93, 158.73, 150.77 ( $C_{qu}$ ), 145.35 (q,  $^2J = 31.7$  Hz, C-2), 143.38, 140.97 ( $C_{qu}$ ), 132.39 (2x $CH_{Ar}$ ), 131.80, 131.77 (CH), 131.65 ( $C_{qu}$ ), 131.09 ( $C_{qu}$ ), 130.36 ( $CH_{Ar}$ ), 129.34, 128.60 ( $C_{qu}$ ), 128.57 ( $CH_{Ar}$ ), 127.95 ( $C_{qu}$ ), 125.89 (CH), 122.16 (q,  $^1J = 277.1$  Hz,  $CF_3$ ), 113.52, 113.48, 112.87 (2x $CH_{Ar}$ ), 55.47, 55.31, 55.21. ( $OCH_3$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): = 2931 (w), 2837 (w), 1608 (w), 1513 (m), 1459 (m), 1374 (w), 1306 (w), 1288 (w), 1245 (m), 1166 (m), 1028 (m), 911 (w), 823 (m), 780 (m), 659 (w), 568 (m), 505 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 515 ( $M^+$ , 100), 500 (11), 484 (25), 316 (3), 257 (7), 200 (3), 157 (5). HRMS (ESI-TOF): calcd for  $C_{31}H_{24}F_3NO_3$  ( $[M+H]^+$ )

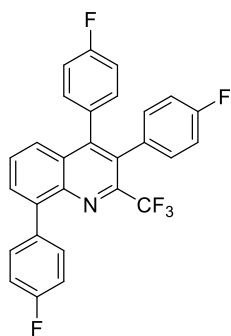
516.1781, found 516.17866. HRMS (ESI-TOF): calcd for  $C_{31}H_{24}F_3NO_3$  ( $[M+Na]^+$ ) 538.16005, found 538.16039.

### 2-(Trifluoromethyl)-3,4,8-tri(4-(trifluoromethyl)phenyl)chinolin (3c)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3c** als weißer Feststoff (134 mg, 62%) mit Smp. = 209°C isoliert werden.

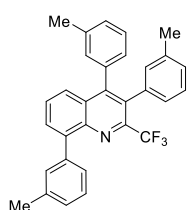
$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.00 – 7.92 (m, 3H), 7.79 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.60 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H), 7.51 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 4H).  $^{19}F$  NMR( $CDCl_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -61.79, -62.44, -62.82, -62.84.  $^{13}C$  NMR( $CDCl_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 149.26 ( $C_{qu}$ ), 145.11 (q,  $^2J = 32.6$  Hz, C-2), 143.42 ( $C_{qu}$ ), 141.80 (q,  $^4J = 1.3$  Hz, C), 140.45 ( $C_{qu}$ ), 139.33 (q,  $^4J = 1.1$  Hz, C), 138.72 ( $C_{qu}$ ), 131.84 ( $CH_{Ar}$ ), 131.44, 130.92 (2x $CH_{Ar}$ ), 130.40 (2xCH), 130.52 ( $C_{qu}$ ), 130.00 (q,  $^2J = 32.4$  Hz, C), 130.32 (q,  $^2J = 32.7$  Hz, C), 129.49 ( $CH_{Ar}$ ), 128.20 ( $C_{qu}$ ), 126.67( $CH_{Ar}$ ), 125.38 (q,  $^3J = 3.7$  Hz, 2xCH), 124.99 (q,  $^3J = 3.8$  Hz, 2xCH), 124.72 (q,  $^3J = 3.9$  Hz, 2xCH), 124.51 (q,  $^1J = 272.4$  Hz,  $CF_3$ ), 123.87 (q,  $^1J = 272.7$  Hz,  $CF_3$ ), 123.95 (q,  $^1J = 272.2$  Hz,  $CF_3$ ), 121.68 (q,  $^1J = 276.9$  Hz,  $CF_3$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): = 1618 (w), 1463 (w), 1408 (w), 1320 (m), 1164 (m), 1125 (m), 1107 (m), 1057 (m), 1016 (m), 852 (m), 824 (w), 776 (w), 658 (w), 465 (w), 433 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 629 ( $M^+$ , 76), 560 (100), 490 (11), 421 (4), 304 (6), 235 (7), 201 (5), 69 (16). HRMS (ESI-TOF): calcd for  $C_{31}H_{15}F_{12}N$  ( $[M+H]^+$ ) 630.10856, found 630.10877. HRMS (ESI-TOF): calcd for  $C_{28}H_{15}F_6N$  ( $[M+Na]^+$ ) 652.09051, found 652.09172.

**3,4,8-Tri(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (3d)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3d** als weißer Feststoff (75 mg, 45%) mit Smp. = 225°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.82 – 7.70 (m, 3H), 7.56 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $^3J = 8.5$ ,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.96 (dt,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 6H), 6.91 – 6.77 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -61.85, -113.30, -113.98, -114.83.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63

MHz):  $\delta$  (ppm) 162.82 (d,  $^1J = 246.9$  Hz, C-F); 162.31 (d,  $^1J = 248.2$  Hz, C-F); 162.23 (d,  $^1J = 247.4$  Hz, C-F), 150.04( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 145.25 (q,  $^2J = 31.9$  Hz, C-2), 143.41, 140.63( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.34 (d,  $^4J = 3.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.91( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.80 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2xCH), 132.25 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2xCH), 131.76 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2xCH), 131.24 (d,  $^4J = 3.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.08, 129.03( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.83 126.17( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.91 (d,  $^1J = 277.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 115.40 (d,  $^2J = 21.7$  Hz, 2xCH), 114.98 (d,  $^2J = 21.4$  Hz, 2xCH), 114.72 (d,  $^2J = 21.7$  Hz, 2xCH). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3046 (w), 1510 (w), 1374 (w), 1298 (w), 1208 (w), 1183 (w), 1157 (w), 1133 (w), 1101 (w), 1016 (w), 996 (w), 829 (w), 781 (w), 751 (w), 726 (w), 654 (w), 556 (w), 536 (w), 497 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 479 ( $\text{M}^+$ , 90), 478 (100), 460 (10), 408 (13), 209 (6). HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 480.11815, found 480.11855. HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 502.10009, found 502.10015.

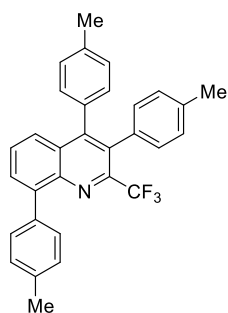
**3,4,8-Tri-m-tolyl-2-(trifluoromethyl)chinolin (3e)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3e** als weißer Feststoff (130 mg, 72%) mit Smp. = 163°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.88 (dd,  $J = 6.7$ , 1.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (dt,  $J = 7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.17 (td,  $J = 7.6$ , 3.1 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.7$ , 4.2 Hz, 2H), 7.05 – 6.85 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.73 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 145.13 (q,  $^2J = 33.6$  Hz, C-2), 143.36, 141.48 138.54, 137.46, 137.36, 136.67, 136.58, 136.19, 135.47 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.07 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.86 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.54 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.46 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.40 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.10 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.85 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.74, 127.23 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.19 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.08 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.99 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.38 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.10 (q,  $^1J = 277.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 21.71, 21.44, 21.41 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 2948 (w), 1605 (w), 1462 (w), 1374 (w), 1300 (w), 1244 (w), 1182 (w), 1132 (w), 1106 (w), 809 (w), 794 (w), 776 (w), 735 (w), 714 (w), 702 (w), 626 (w), 420 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 467

( $M^+$ , 86), 452 (100), 396 (7), 234 (3), 206 (5), 184 (6), 65 (4). HRMS (ESI-TOF): calcd. for  $C_{31}H_{24}F_3N$  ( $[M+H]^+$ ) 468.19336, found 468.19353. HRMS (ESI-TOF): calcd. for  $C_{31}H_{24}F_3N$  ( $[M+Na]^+$ ) 490.17531, found 490.17547.

### 3,4,8-Tri-*p*-tolyl-2-(trifluoromethyl)chinolin (3f)



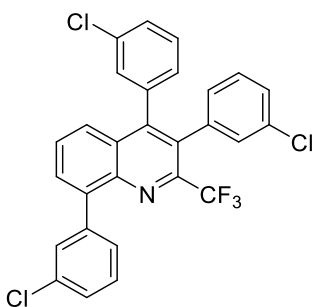
Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3f** als weißer Feststoff (122 mg, 76%) mit Smp. = 243°C isoliert werden.

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.85 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).  $^{19}F$

NMR( $CDCl_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -61.64.  $^{13}C$  NMR( $CDCl_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm)

150.77 ( $C_{qu}$ ), 145.28 (q,  $^2J = 31.7$  Hz, C-2), 143.37, 141.36, 137.47, 137.29, 136.94, 135.78, 133.38, 132.64, 131.77( $C_{qu}$ ), 131.13(2x $CH_{Ar}$ ), 130.62, 130.52, 130.49 ( $CH_{Ar}$ ), 130.02 (2x $CH_{Ar}$ ), 129.12 ( $C_{qu}$ ), 128.76, 128.65 (2x $CH_{Ar}$ ), 128.53 ( $CH_{Ar}$ ), 128.05 (2x $CH_{Ar}$ ), 126.18 ( $CH_{Ar}$ ), 122.14 (q,  $^1J = 277.3$  Hz,  $CF_3$ ), 21.44 ( $CH_3$ ), 21.40 (2x $CH_3$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): = 3029 (w), 2921 (w), 1899 (w), 1514 (w), 1459 (w), 1373 (w), 1300 (w), 1201 (w), 1171 (m), 1125 (s), 1100 (m), 1062 (w), 1022 (w), 911 (w), 815 (w), 779 (m), 742 (m), 666 (w), 559 (w), 528 (m), 478 (w), 428 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 467 ( $M^+$ , 100), 452 (94), 396 (6), 382 (7), 205 (5), 184 (7), 183 (7), 65 (4). HRMS (ESI-TOF): calcd. for  $C_{31}H_{24}F_3N$  ( $[M+H]^+$ ) 468.19336, found 468.19381. HRMS (ESI-TOF): calcd. for  $C_{31}H_{24}F_3N$  ( $[M+Na]^+$ ) 490.17531, found 490.17566.

### 3,4,8-Tri(3-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (3g)



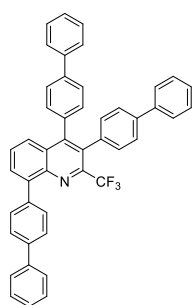
Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3g** als weißer Feststoff (78 mg, 43%) mit Smp. = 138°C isoliert werden.

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.93 (dd,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.87 (td,  $J = 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 7.77 (ddd,  $J = 6.6, 2.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.5, 7.2$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.10

(m, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 2H).  $^{19}F$  NMR( $CDCl_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -61.85.  $^{13}C$  NMR( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 149.25 ( $C_{qu}$ ), 145.07 (q,  $^2J = 32.7$  Hz, C-2), 143.34, 140.27, 140.01, 137.42, 136.76, 134.43, 134.27, 133.95, 133.71, 133.54 ( $C_{qu}$ ), 131.46, 131.11, 130.04, 129.92, 129.64, 129.51, 129.46, 129.25, 129.19, 128.93, 128.80, 128.45, 128.17, 127.95, 126.59 ( $CH_{Ar}$ ),

121.75 (q,  $^1J = 277.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3064 (w), 1594 (w), 1563 (w), 1459 (w), 1392 (w), 1372 (w), 1305 (w), 1208 (w), 1181 (w), 1133 (m), 1109 (w), 1017 (w), 936 (w), 881 (w), 808 (w), 769 (m), 698 (m), 619 (w), 600 (w), 425 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 529 ( $\text{M}^+$ , 81), 528 (74), 492 (100), 456 (7), 422 (10), 387 (9), 352 (8), 210 (7), 176 (16), 75 (6). HRMS (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 528.02949 found 528.02982. HRMS (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 550.01144, found 550.01156.

### 3,4,8-Tri([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (3h)

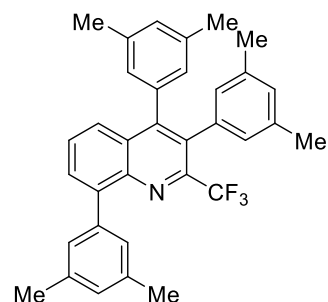


Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3h** als weißer Feststoff (164 mg, 70 %) mit Smp. = 251°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.98 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 5H), 7.69 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 7.66 – 7.51 (m, 6H), 7.56 – 7.29 (m, 10H), 7.29 – 7.21 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -

61.42.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 150.51 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 145.31 (q,  $^2J = 31.9$  Hz, C- $\text{CF}_3$ ), 143.49, 141.10, 141.04, 140.57, 140.52, 140.47, 140.34, 140.08, 137.60, 135.16, 134.55 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.69 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.62 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.53 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.11, 131.00 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.65 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.20, 129.13 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.94, 128.83 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.70, 127.62, 127.49, 127.45 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.35, 127.14, 127.11, 126.78, 126.65 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.46 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.03 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.12 (q,  $^1J = 277.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ). GC-MS not possible due to molecular mass higher than 500. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3027 (w), 1599 (w), 1486 (w), 1461 (w), 1391 (w), 1302 (w), 1207 (w), 1179 (w), 1129 (m), 1104 (m), 1069 (w), 1006 (w), 847 (w), 765 (m), 730 (m), 692 (m), 503 (w). HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 654.24031, found 654.23996. HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 676.22226, found 676.22177.

### 3,4,8-Tris(3,5-dimethylphenyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (3i)



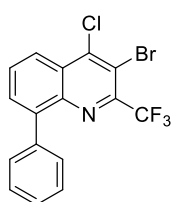
Nach der Synthesevorschrift **ASV-B** konnte die Verbindung **3i** als weißer Feststoff (151,03 mg, 67%) mit Smp. = 188-190°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.87 (dd,  $J = 6.3, 2.3$  Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 4H), 7.10 (td,  $J = 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.86 (td,  $J = 1.5, 0.8$  Hz, 1H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.21 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -61.74.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 150.74 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ),



144.90 (q,  $^2J = 32.0$  Hz, C-2), 143.12, 141.26, 138.30, 137.18, 136.91, 136.11, 135.99, 135.22, 131.67 (C<sub>qu</sub>), 130.44, 129.19 (CH<sub>Ar</sub>), 129.08 (2xCH<sub>Ar</sub>), 128.90 (CH<sub>Ar</sub>), 128.74 (C<sub>qu</sub>), 128.70, 128.45, 128.43, 128.23 (CH<sub>Ar</sub>), 127.80 (2xCH<sub>Ar</sub>), 126.23 (CH<sub>Ar</sub>), 121.99 (q,  $^1J = 277.2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 21.44, 21.15, 21.12 (2xCH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3020 (w), 2954 (w), 2917 (w), 2864 (w), 2727 (w), 1737 (w), 1598 (w), 1458 (w), 1458 (w), 1375 (w), 1268 (w), 1268 (w), 1177 (w), 1128 (m), 1113 (m), 1066 (w), 848 (w), 774 (w), 718 (w), 670 (w), 540 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 509 (M<sup>+</sup>, 100), 508 (47), 495 (11), 494 (30), 440 (4), 255 (3). HRMS (ESI): calcd for C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N ([M+H]<sup>+</sup>) 510.24031, found 510.24094. HRMS (ESI): calcd for C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N ([M+Na]<sup>+</sup>) 532.22223, found 532.22275.

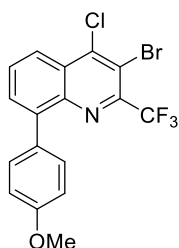
### 3-Bromo-4-chloro-8-phenyl-2-(trifluoromethyl)chinolin (4a)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4a** als weißer Feststoff (94 mg, 64%) mit Smp. = 102°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.33 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H, H-7), 7.94 (dd,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H, H-6), 7.85 (dd,  $J = 8.4, 7.3$  Hz, 1H, H-5), 7.78 – 7.68 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55 – 7.41 (m, 3H<sub>Ar</sub>). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -65.92. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 145.50 (C<sub>qu</sub>), 144.78 (q,  $^2J = 34.4$  Hz, C-2), 142.54, 142.34, 137.56 (C<sub>qu</sub>), 132.22, 131.09, 130.81(CH), 128.71 (C<sub>qu</sub>), 128.19, 128.10, 124.25 (CH), 120.92 (q,  $^1J = 276.6$  Hz, CF<sub>3</sub>), 114.27 (C<sub>qu</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3020 (w), 2924 (w), 2848 (w), 1595 (w), 1565 (w), 1459 (m), 1436 (m), 1382 (m), 1327 (m), 1253 (m), 1203 (s), 1127 (s), 1007 (m), 901 (m), 851 (w), 818 (m), 799 (m), 764 (s), 753 (s), 692 (s), 669 (s), 600 (m), 549 (m), 493(m), 404 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 386 (M<sup>+</sup>, 100), 384 (72), 305 (10), 270 (18), 236 (6), 201 (20), 175 (9), 150 (5), 69 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>BrClF<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup> is 387.95318, found 387.95356. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>BrClF<sub>3</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 409.93512, found 409.93547.

### 3-Bromo-4-chloro-8-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (4b)

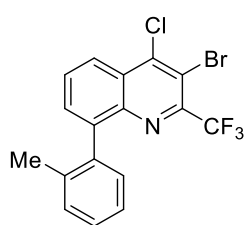


Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4b** als weißer Feststoff (110 mg, 69%) mit Smp. = 108-109°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.27 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H, H-7), 7.91 (dd,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 1H, H-6), 7.81 (dd,  $J = 8.3, 7.3$  Hz, 1H, H-5), 7.75 – 7.65 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.08 – 7.00 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -65.84. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz): δ (ppm) 159.81, 145.45 (C<sub>qu</sub>), 144.53 (q,  $^2J = 34.3$  Hz, C-2), 142.54,

141.87 (C<sub>qu</sub>), 132.32, 131.74, 130.86 (CH), 129.91, 128.80(C<sub>qu</sub>), 123.65 (CH), 120.97 (d, <sup>1</sup>J = 276.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 114.15 (C<sub>qu</sub>), 113.66 (CH<sub>Ar</sub>), 55.48 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 2999 (w), 2958 (w), 2928 (w), 2850 (w), 2835 (w), 1606 (w), 1513(m), 1455 (m), 1412 (w), 1381 (w), 1328 (m), 1305 (w), 1249 (m), 1180 (m), 1126 (s), 1112 (s), 1034 (m), 901 (w), 834 (m), 813 (s), 766 (s), 739 (m), 652 (m), 565 (m), 553 (m), 509 (m), 418 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 417 (M<sup>+</sup>, 100), 386 (57), 336 (4), 305 (11), 258 (14), 208 (8), 188 (11), 119 (5). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrClF<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> is 417.96377, found 417.96427. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrClF<sub>3</sub>NO [M+Na]<sup>+</sup> is 439.94571, found 439.94588.

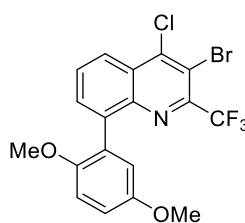
### 3-Bromo-4-chloro-8-(*o*-tolyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (4c)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4c** als weißer Feststoff (82 mg, 54%) mit Smp. = 145°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.35 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H, H-7), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H, H-5), 7.79 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.41 – 7.19 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -66.08. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 145.43 (C<sub>qu</sub>), 144.90 (q, <sup>2</sup>*J* = 34.4 Hz, 1C, C-2) 143.38, 143.14, 138.01, 137.18 (C<sub>qu</sub>), 132.73, 130.64, 130.58, 129.89 (CH), 128.31 (C<sub>qu</sub>), 128.15, 125.43, 124.38 (CH<sub>Ar</sub>), 120.73 (q, <sup>1</sup>*J* = 276.6 Hz, 1C, CF<sub>3</sub>), 114.14 (C<sub>qu</sub>), 20.66 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3066 (w), 3015 (w), 2960 (w), 2924 (w), 1597 (w), 1567 (w), 1492 (w), 1438 (w), 1383 (w), 1321 (m), 1255 (m), 1384 (m), 1130 (s), 904 (m), 814 (m), 754 (m), 721 (m), 664 (m), 610 (m), 541 (m), 459 (m). MS (EI): *m/z* (%) = 400 (M<sup>+</sup>, 100), 380 (28), 284 (7), 264 (7), 251 (7), 214 (19), 199 (10), 189 (7), 69 (20), 39 (14). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrClF<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup> is 401.96884, found 401.9692. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrClF<sub>3</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 423.95079, found 423.95082.

### 3-Bromo-4-chloro-8-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (4d)

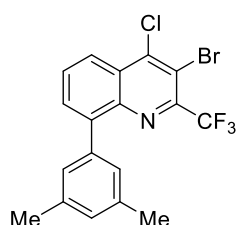


Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4d** als weißer Feststoff (98 mg, 57%) mit Smp. = 156°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.02 – 6.88 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -65.93. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) = 153.40, 151.90, 145.23 (C<sub>qu</sub>), 144.51 (q, <sup>2</sup>*J* = 34.5 Hz, C-2), 143.11, 140.04

(C<sub>qu</sub>), 132.95, 130.58 (CH), 128.29, 127.96 (C<sub>qu</sub>), 124.39 (CH), 120.86 (q, <sup>1</sup>J = 276.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.85, 114.50 (CH), 113.92 (C<sub>qu</sub>), 112.38, (CH<sub>ar</sub>), 56.16, 55.93(OCH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3070 (w), 3010 (w), 2938 (w), 2835 (w), 1851 (w), 1604 (w), 1503 (m), 1466 (w), 1443 (w), 1408 (w), 1385 (w), 1304 (w), 1259 (w), 1225 (m), 1182 (m), 1174 (m), 1130 (s), 1049 (m), 927 (m), 813 (m), 765 (m), 715 (m), 669 (m), 619 (w), 586 (w), 515 (w), 486 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 447 (M<sup>+</sup>, 100), 432 (16), 416 (58), 366 (12), 335 (16), 308 (12), 257 (10), 224 (10), 185 (12), 123 (10), 69 (29), 54 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> is 447.97436, found 447.97489. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> is 469.9563, found 469.95685.

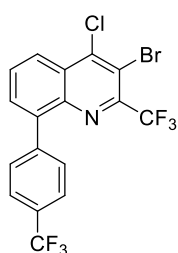
### 3-Bromo-4-chloro-8-(3,5-dimethylphenyl)-2-(trifluoromethyl)quinolin (4e)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4e** als weißer Feststoff (107 mg, 67%) mit Smp. = 109°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.28 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 7H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -65.86. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 145.40(C<sub>qu</sub>), 144.55 (q, <sup>2</sup>J = 34.3 Hz, C-2), 142.56, 142.29, 136.76, 136.32, 134.97(C<sub>qu</sub>), 132.31, 131.95, 130.81, 129.44 (CH), 128.71(C<sub>qu</sub>), 128.64, 123.80 (CH<sub>Ar</sub>), 120.97 (q, <sup>1</sup>J = 276.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 114.12 (C<sub>qu</sub>), 19.97 (CH<sub>3</sub>), 19.73 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 2946 (w), 2924 (w), 2860 (w), 1445 (w), 1328 (w), 1254 (w), 1186 (m), 1127 (s), 810 (m), 765 (m), 728 (m), 655 (w), 589 (w), 520 (w), 436 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 415 (M<sup>+</sup>, 55), 400 (100), 319 (8), 284 (10), 250 (6), 206 (8), 124 (5), 69 (12), 51 (10), 39 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrClF<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup> is 415.98415, found 415.98481. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrClF<sub>3</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 437.96645, found 437.96695.

### 3-Bromo-4-chloro-2-(trifluoromethyl)-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinolin (4f)

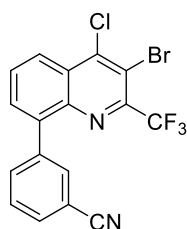


Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4f** als weißer Feststoff (74 mg, 42%) mit Smp. = 136-137°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.37 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -62.50, -66.02. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 145.76 (C<sub>qu</sub>), 145.17 (q, <sup>2</sup>J = 34.4 Hz, C<sub>qu</sub>, C-2), 142.30, 141.13, 141.11,

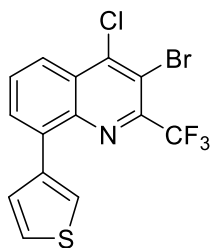
140.80(C<sub>qu</sub>), 132.36 (CH<sub>Ar</sub>), 131.34 (2xCH<sub>Ar</sub>), 130.79 (CH<sub>Ar</sub>), 130.19 (q, <sup>2</sup>J = 32.4 Hz, C<sub>Ar</sub>), 125.13 (CH<sub>Ar</sub>), 124.99 (q, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 2xCH<sub>Ar</sub>), 124.41 (q, <sup>1</sup>J = 272.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.83 (q, <sup>1</sup>J = 276.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 114.64 (C<sub>qu</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3070 (w), 2929 (w), 1617 (w), 1599 (w), 1569 (w), 1457 (w), 1406 (w), 1383 (w), 1360 (w), 1321 (m), 1255 (m), 1192 (m), 1107 (m), 1065 (m), 1018 (m), 1006 (w), 905 (w), 843 (m), 813 (m), 766 (m), 741 (m), 681 (w), 622 (m), 601 (m), 543 (w), 429 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 455 (M<sup>+</sup>, 63), 386 (100), 338 (16), 306 (19), 270 (25), 201 (13), 175 (5), 174 (5), 134 (8), 99 (5), 69 (11). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>BrClF<sub>6</sub>N [M+H]<sup>+</sup> is 455.94058, found 455.94074. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>BrClF<sub>6</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 477.92252, found 477.92201.

### 3-(3-Bromo-4-chloro-2-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl)benzonitril (4g)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4g** als weißer Feststoff (87mg, 55%) mit Smp. = 195-196°C isoliert werden. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.39 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.73 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -66.11. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz): δ (ppm) 145.86 (C<sub>qu</sub>), 145.28 (q, <sup>2</sup>J = 34.5 Hz, C-2), 142.10, 142.09, 139.78, 138.71 (C<sub>qu</sub>), 135.48, 134.35, 132.18, 131.64, 130.83, 128.85(CH<sub>Ar</sub>), 128.67 (C<sub>qu</sub>), 125.41 (CH<sub>Ar</sub>), 120.73 (q, <sup>1</sup>J = 276.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 118.88, 114.79, 112.45 (C<sub>qu</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3057 (w), 2224 (w), 1565 (w), 1459 (w), 1410 (w), 1382 (w), 1328 (m), 1286 (w), 1189 (m), 1157 (m), 1147 (m), 1126 (s), 920 (m), 901 (8m), 841 (m), 799 (m), 769 (s), 727 (m), 689 (m), 672 (m), 610 (m), 489 (m). MS (EI): *m/z* (%) = 411 (M<sup>+</sup>, 100), 386 (4), 330 (7), 295 (13), 261 (6), 226 (15), 200 (11), 175 (5), 123 (6), 99 (9), 69 (21). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> is 412.94844, found 412.9484. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> is 434.93039, found 434.93089.

### 3-Bromo-4-chloro-8-(thiophen-3-yl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (4h)

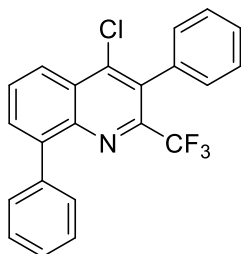


Nach der Synthesevorschrift **ASV-A** konnte die Verbindung **4h** als gelber Feststoff (108 mg, 70%) mit Smp. = 119°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.25 (dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 3.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.5, 7.4$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 5.1, 3.0$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -65.76.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 145.68( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 144.55 (q,  $^2J = 34.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ , C-2), 142.18, 137.37, 136.21( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.95, 130.92, 129.35 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.91( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.81, 124.97, 123.78 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.11 (q,  $^1J = 276.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 114.32 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3138 (w), 3116 (w), 2924 (w), 1597 (w), 1560 (w), 1465 (m), 1357 (m), 1316 (m), 1249 (m), 1178 (m), 1126 (s), 919 (m), 888 (m), 826 (m), 791 (s), 758 (s), 720 (s), 690 (s), 651 (s), 602 (m), 534 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 393 ( $\text{M}^+$ , 100), 358 (16), 311 (7), 276 (9), 244 (6), 207 (8), 164 (10), 124 (7), 69 (5). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{BrClF}_3\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 393.90951, found 393.91002. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{BrClF}_3\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 434.93039, found 434.93089.

#### 4-Chloro-3,8-diphenyl-2-(trifluoromethyl)quinolin (5a)

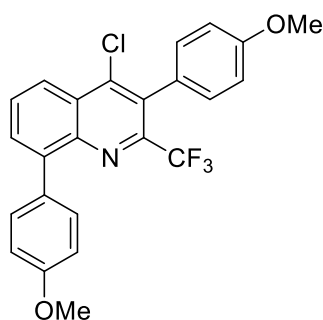


Nach der Synthesevorschrift **ASV-C** konnte die Verbindung **5a** als weißer Feststoff (94 mg, 64%) mit Smp. = 127-128°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.38 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.57 – 7.42 (m, 6H), 7.33 (dd,  $J = 6.7, 3.0$  Hz, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.13.  $^{13}\text{C}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) ) 145.38 (q,  $^2J = 32.9$  Hz, C-2), 144.70, 143.79, 142.07, 138.04, 134.52 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.97 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.80 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.19 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.99 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.89 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.73( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.21, 128.04 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.00 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.65 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 124.26 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) 121.46 (q,  $^1J = 277.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3058 (w), 1960 (w), 1602 (w), 1571 (w), 1495 (w), 1461 (m), 1437 (w), 1399 (w), 1345 (m), 1297 (w), 1266 (m), 1222 (w), 1174 (s), 1114 (s), 1035 (w), 910 (m), 807 (m), 762 (s), 697 (s), 664 (m), 597 (m), 547 (w), 514 (w), 479 (w), 454 (w), 424 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 386 ( $\text{M}^+$ , 100), 384 (72), 305 (10), 270 (18), 236 (6), 201 (20), 175 (9), 150 (5), 69 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 384.07614, found 384.07684. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrClF}_3\text{N}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 406.05808, found 406.05882.

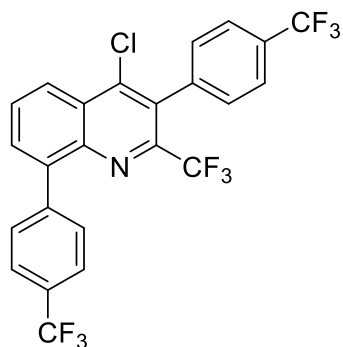
#### 4-Chloro-3,8-bis(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)quinolin (5b)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-C** konnte die Verbindung **5b** als gelblich-weißer Feststoff (106 mg, 62%) mit Smp. = 148-149°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.32 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.09 – 6.99 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.13.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.85, 159.66, 145.52 (q,  $^2J = 32.4$  Hz, C-2), 145.08, 143.71, 141.57 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.39 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.55 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.39 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.13 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.45 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.96 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.78, 126.65, 123.77 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 123.71 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.57 (q,  $^1J = 277.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.37 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 113.67, 113.60 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.47, 55.39 ( $\text{OCH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3072 (w), 3003 (w), 2967 (w), 2838 (w), 1608 (w), 1513 (m), 1458 (m), 1400 (w), 1345 (w), 1307 (w), 1286 (w), 1243 (m), 1170 (m), 1114 (m), 1030 (m), 911 (w), 837 (m), 813 (m), 775 (s), 728 (m), 656 (m), 560 (m), 548 (m), 526 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 443 ( $\text{M}^+$ , 100), 428 (12), 357 (4), 252 (4), 138 (2). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 444.09727, found 444.09764. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 466.07921, found 466.07959.

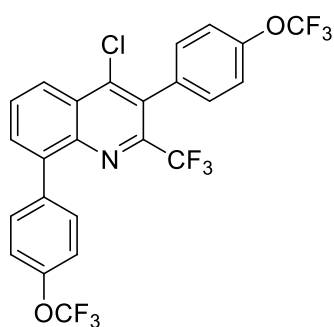
#### 4-Chloro-2-(trifluoromethyl)-3,8-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinolin (5c)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-C** konnte die Verbindung **5c** als gelblich-weißer Feststoff (99 mg, 62%) mit Smp. = 181°C isoliert werden.

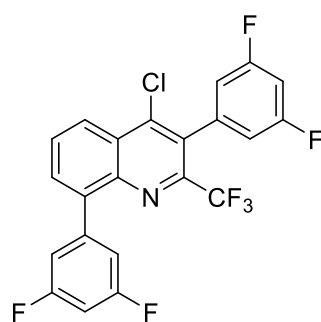
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.44 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 3H), 7.82 – 7.74 (m, 4H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.15, -62.48, -62.70.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 145.29 (q,  $^2J = 33.3$  Hz, C-2), 144.89, 144.84, 143.78, 141.45, 140.72, 138.03 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.53 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.16 (q,  $^2J = 32.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.42 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.71 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.42 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.28 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.11 (q,  $^2J = 32.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}-\text{CF}_3$ ), 125.39 (q,  $^3J = 3.8$  Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.16 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.00 (q,  $^3J = 3.8$  Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.45 (q,  $^1J = 272.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.14 (q,  $^1J = 272.4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.24 (q,  $^1J = 277.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 1917 (w), 1617 (w), 1465 (w), 1400 (w), 1318 (m), 1267 (w), 1186 (m), 1167 (m), 1107 (s), 1064 (m), 1023 (m), 912 (m), 842 (m), 820 (m), 779 (m), 737 (m), 704 (m), 674 (m), 652 (w), 602 (w), 602 (w), 520 (w), 433 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 520 ( $\text{M}^+$ , 39), 500

(13), 450 (100), 414 (10), 346 (9), 250 (2), 69 (7). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{24}H_{11}ClF_9N$   $[M+H]^+$  is 520.05091, found 520.05131. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{24}H_{17}ClF_3NO_2$   $[M+Na]^+$  is 542.03285, found 542.03335.

**4-Chloro-3,8-bis(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-(trifluoromethyl)quinolin (5d)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-C** konnte die Verbindung **5d** als weißer Feststoff (108 mg, 51%) mit Smp. = 129°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.40 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.99 – 7.80 (m, 4H), 7.41 – 7.32 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 235 MHz):  $\delta$  (ppm) -57.68, -57.75, -62.21.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 149.50 (q,  $^4J = 1.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}\text{-OCF}_3$ ), 149.08 (q,  $^4J = 1.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}\text{-OCF}_3$ ), 145.23 (q,  $^2J = 33.1$  Hz, C-2), 143.57, 140.49, 136.29, 132.63( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.34 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.04 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.36 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.49 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.01( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.45 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 124.58 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.14 (q,  $^1J = 276.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.54 (q,  $^1J = 257.5$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 120.46 (q,  $^1J = 257.9$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 120.45, 120.24 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3049 (w), 1607 (w), 1509 (w), 1461 (w), 1347 (w), 1252 (s), 1207 (s), 1151 (s), 1112 (s), 1020 (m), 911 (m), 849 (m), 811 (m), 776 (s), 672 (m), 661 (m), 611 (m), 560 (w), 411 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 551 ( $\text{M}^+$ , 100), 516 (3), 482 (8), 466 (80), 349 (3), 252 (3), 69 (27). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{ClF}_9\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 552.04074, found 552.04136. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{ClF}_9\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 574.02268, found 574.02331.

**3-Bromo-4-chloro-8-(3,5-difluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)quinolin (5f)**

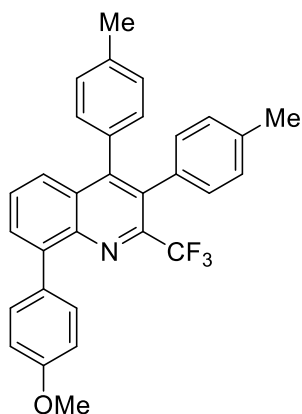
Nach der Synthesevorschrift **ASV-C** konnte die Verbindung **5f** als weißer Feststoff (82 mg, 54%) mit Smp. = 166°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.42 (dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.4, 7.3$  Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.03 – 6.82 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.32, -109.21, -110.83.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm)

162.83 (dd,  $^{1,3}J = 250.2, 8.3$  Hz, 2x $\text{C}_{\text{qu}}\text{-F}$ ), 162.66 (dd,  $^{1,3}J = 249.9, 8.3$  Hz, 2x $\text{C}_{\text{qu}}\text{-F}$ ), 145.18 (q,  $^2J = 33.6$  Hz, C-2), 140.79 (t,  $^3J = 10.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 139.78 (t,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 137.05 (t,  $^3J = 10.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.46, 130.28 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.80 (t,  $^4J = 2.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.37 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.15 (q,  $^1J = 277.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 114.37 – 113.77 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.72 – 112.68 (m, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 104.68 (t,  $^2J = 25.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 103.48 (t,  $^2J = 25.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3096 (w), 3077 (w), 2926 (w), 1620 (m), 1590 (m), 1434 (m), 1408 (m), 1350 (m), 1191 (s), 1111 (s), 986 (s), 855 (s), 775 (s), 701 (s), 680 (s), 509 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 455 ( $\text{M}^+$ , 100), 436 (40), 350 (22), 207

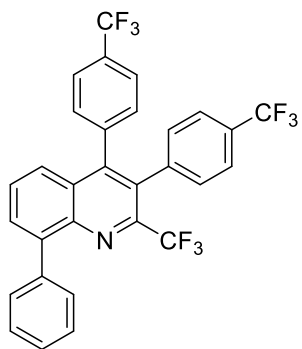


(12), 175 (5), 69 (7). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_9\text{ClF}_7\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  is 456.03845, found 456.0384. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_9\text{ClF}_7\text{N}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  is 478.0204, found 478.02083.

**8-(4-Methoxyphenyl)-3,4-di-p-tolyl-2-(trifluoromethyl)chinolin (6a)**

Das Startmaterial **4b** (95mg, 0.228mmol), p-Tolylboronsäure (77.5mg, 0.57mmol, 2,5 Äq.) und 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 4 Äq. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> werden in 3ml Toluol gelöst. Die Reaktion wird bei 100°C für 24h in einem Glasdruckrohr gerührt. Das Produkt **6a** wurde durch Säulenchromatografie (Heptan/Ethylacetat 10:1) als weißer Feststoff (50mg, 45%) mit Smp. = 205°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.89 – 7.81 (m, 3H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 4H), 7.01 – 6.95 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -61.63. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 159.45, 150.79 (C<sub>qu</sub>), 145.20 (q, <sup>2</sup>*J* = 31.5 Hz, C-2), 143.35, 140.94, 137.29, 136.95, 133.39, 132.63(C<sub>qu</sub>), 132.40 (2xCH<sub>Ar</sub>), 131.75, 131.11 (C<sub>qu</sub>), 130.51, 130.50, 130.35 (CH<sub>Ar</sub>), 130.02 (2xCH<sub>Ar</sub>), 129.18 (C<sub>qu</sub>), 128.64 (2xCH<sub>Ar</sub>), 128.55 (CH<sub>Ar</sub>), 128.04 (2xCH<sub>Ar</sub>), 125.93, (CH<sub>Ar</sub>), 122.15 (d, <sup>1</sup>*J* = 277.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 113.52 (2xCH<sub>Ar</sub>), 55.47 (OCH<sub>3</sub>), 21.41 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3018 (w), 2959 (w), 2919 (w), 2837 (w), 1606 (w), 1511 (w), 1459 (m), 1374 (w), 1306 (w), 1247 (m), 1177 (m), 1129 (m), 1105 (m), 1031 (m), 1020 (m), 910 (w), 824 (m), 779 (m), 723 (m), 528 (m), 489 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 483 (M<sup>+</sup>, 100), 468 (13), 452 (31), 440 (5), 242 (5), 170 (8). HRMS (EI) calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>ONF<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> is 483.18045, found 483.17963.

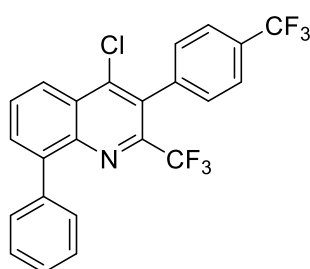
**8-Phenyl-2-(trifluoromethyl)-3,4-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)chinolin (6b)**

Das Startmaterial **4a** (80mg, 0.207mmol), 4-Trifluoromethylphenylboronsäure (117.91mg, 0.62mmol, 2,5 Äq.) und 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 4 Äq. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> werden in 3ml Toluol gelöst. Die Reaktion wird bei 100°C für 24h in einem Glasdruckrohr gerührt. Das Produkt **6b** wurde durch Säulenchromatografie (Heptan/DCM 10:1) als weißer Feststoff (61mg, 53%) mit Smp. = 231°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 7.95 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -61.71, -62.78, -62.80. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ (ppm) 149.03(C<sub>qu</sub>), 144.76 (q, <sup>2</sup>*J* = 32.6 Hz, C<sub>qu</sub>), 143.66,

141.97, 139.59, 138.96, 138.21(C<sub>qu</sub>), 131.67(CH<sub>Ar</sub>), 131.21, 130.97(2xCH<sub>Ar</sub>), 130.54 (q, <sup>2</sup>J = 32.6 Hz, C<sub>qu</sub>), 130.45(2xCH<sub>Ar</sub>), 130.21 (q, <sup>2</sup>J = 32.6 Hz, C<sub>qu</sub>), 129.50 (CH<sub>Ar</sub>), 128.15 (C<sub>qu</sub>), 128.10 (2xCH<sub>Ar</sub>), 128.01, 125.77 (CH<sub>Ar</sub>) 125.31 (q, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, 2xCH<sub>Ar</sub>), 124.66 (q, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, 2xCH<sub>Ar</sub>), 123.99 (d, <sup>1</sup>J = 272.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.78 (d, <sup>1</sup>J = 277.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.91 (d, <sup>1</sup>J = 272.4 Hz, CF<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3069 (w), 1616 (w), 1461 (w), 1410 (w), 1318 (m), 1158 (m), 1107 (m), 1064 (m), 1017 (m), 847 (w), 820 (w), 767 (m), 698 (m), 657 (w), 605 (8w), 441 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 561 (M<sup>+</sup>, 81), 560 (100), 542 (6), 490 (6), 271 (4). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>16</sub>F<sub>9</sub>N [M+H]<sup>+</sup> is 562.12118, found 562.1215. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>16</sub>F<sub>9</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 584.10312, found 584.10332.

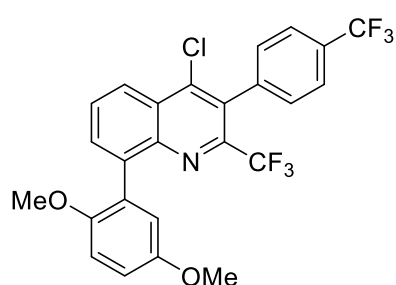
#### 4-Chloro-8-phenyl-2-(trifluoromethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chinolin (6c)



Das Startmaterial **4a** (200mg, 0.517mmol), 4-Trifluoromethylphenylboronsäure (147.38mg, 0.776mmol, 1,5 Äq.) und 10 mol% Pd/C und 2 Äq. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> werden in 3ml Toluol gelöst. Die Reaktion wird bei 100°C für 24h in einem Glasdruckrohr gerührt. Das Produkt **6c** wurde durch Säulenchromatografie (Heptan/DCM 10:1) als weißer Feststoff (104mg, 45%) mit Smp. = 155°C isoliert werden.

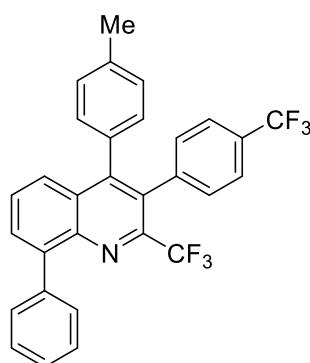
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 8.38 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 4H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -62.06, -62.66. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ (ppm) 144.93 (q, <sup>2</sup>J = 33.2 Hz, C<sub>qu</sub>), 144.62, 144.02, 142.25, 138.27, 137.88 (C<sub>qu</sub>), 132.38 (CH<sub>Ar</sub>), 131.17 (2xCH<sub>Ar</sub>), 131.05 (q, <sup>2</sup>J = 32.6 Hz, C<sub>qu</sub>), 130.48 (d, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 2xCH<sub>Ar</sub>), 130.37(C<sub>qu</sub>), 130.30, 128.11 (CH<sub>Ar</sub>), 128.10 (2xCH<sub>Ar</sub>), 127.51(C<sub>qu</sub>), 125.32 (q, <sup>1</sup>J = 3.9 Hz, 2xCH), 124.22, (CH<sub>Ar</sub>), 124.17 (q, <sup>1</sup>J = 272.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.34 (q, <sup>1</sup>J = 277.0 Hz, CF<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3048 (w), 2927 (w), 1613 (w), 1573 (w), 1462 (w), 1321 (m), 1178 (m), 1157 (m), 1116 (s), 1063 (m), 1033 (m), 1019 (m), 912 (w), 847 (m), 806 (m), 761 (m), 698 (m). MS (EI): *m/z* (%) = 452 (M<sup>+</sup>, 44), 450 (100), 5432 (5), 346 (9), 163 (2), 69 (5). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>6</sub>N [M+H]<sup>+</sup> is 452.06352, found 452.06395. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>6</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 474.04547, found 474.04581.

#### 4-Chloro-8-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chinolin (6d)



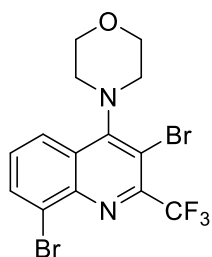
Das Startmaterial **4d** (95mg, 0.212mmol), 4-Triflouromethylphenylboronsäure (147.38mg, 0,776 mmol, 1,5 Äq.) und 10 mol% Pd/C und 2 Äq. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> werden in 3ml Toluol gelöst. Die Reaktion wird bei 100°C für 24h in einem Glasdruckrohr gerührt. Das Produkt **6d** wurde durch Säulenchromatografie (Heptan/DCM 10:1) als weißer Feststoff (51mg, 47%) mit Smp. = 127°C isoliert werden.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 8.37 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -62.03, -62.65. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ (ppm) 153.45, 151.99 (C<sub>qu</sub>-OMe), 144.71 (q, <sup>2</sup>*J* = 32.9 Hz, C<sub>qu</sub>), 144.56, 144.38, 139.92, 138.44 (C<sub>qu</sub>), 133.18 (CH<sub>Ar</sub>), 130.96 (q, <sup>2</sup>*J* = 32.7 Hz, C<sub>qu</sub>), 130.49 (CH<sub>Ar</sub>), 130.11 (C<sub>qu</sub>), 130.06 (CH<sub>Ar</sub>), 128.28, 127.12 (C<sub>qu</sub>), 125.27 (q, <sup>3</sup>*J* = 3.9 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 124.37 (CH<sub>Ar</sub>), 124.19 (q, <sup>1</sup>*J* = 272.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.29 (q, <sup>1</sup>*J* = 277.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 118.09, 114.49, 112.49 (CH<sub>Ar</sub>), 56.29, 55.97 (OCH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 2990 (w), 2942 (w), 2902 (w), 2830 (w), 1617 (w), 1586 (w), 1498 (w), 1466 (w), 1407 (w), 1326 (m), 1278 (m), 1268 (m), 1170 (s), 1110 (s), 1051 (m), 1025 (m), 1013 (m), 881 (w), 848 (m), 800 (m), 774 (m), 755 (w), 719 (m), 671 (m), 621 (w), 597 (w), 550 (w), 434 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 511 (M<sup>+</sup>, 100), 496 (11), 480 (64), 437 (9), 376 (14), 255 (7), 69 (5). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> is 512.08465, found 512.08497. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>16</sub>F<sub>9</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 534.0666, found 534.06703.

**8-Phenyl-4-(p-tolyl)-2-(trifluoromethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinolin (6e)**

Das Startmaterial **6c** (75mg, 0.192mmol), 4-Tolylboronsäure (58.5mg, 0.385mmol, 1,5 Äq.) und Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%, 2,16mg), Cataxium A (10mol%, 6,9mg) und 2 Äq. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> werden in 3ml Toluol gelöst. Die Reaktion wird bei 100°C für 24h in einem Glasdruckrohr gerührt. Das Produkt **6e** wurde durch Säulenchromatografie (Heptan/DCM 10:1) als weißer Feststoff (59mg, 58%) mit Smp. = 204°C isoliert werden.

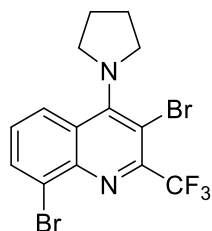
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.91 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.42 (m, 7H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ (ppm) -61.58, -62.59. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 150.89 (C<sub>qu</sub>), 144.68 (q, <sup>2</sup>*J* = 32.4 Hz, C-2), 143.63, 141.59, 139.70, 138.50, 137.93, 132.61 (C<sub>qu</sub>), 131.34 (CH<sub>Ar</sub>), 131.22 (2xCH<sub>Ar</sub>), 131.10 (q, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 2xCH<sub>Ar</sub>), 130.27(C<sub>qu</sub>), 129.86 (2xCH<sub>Ar</sub>), 129.21 (q, <sup>2</sup>*J* = 32.7 Hz, C<sub>qu</sub>), 128.93 (2xCH<sub>Ar</sub>), 128.91 (CH<sub>Ar</sub>), 128.02 (2xCH<sub>Ar</sub>), 127.83, 126.48 (CH<sub>Ar</sub>), 124.38 (q, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 2xCH<sub>Ar</sub>), 124.19 (q, <sup>1</sup>*J* = 272.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.92 (q, <sup>1</sup>*J* = 277.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.42 (C<sub>qu</sub>), 21.37 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3082 (w), 3052 (w), 3027 (w), 2923 (w), 2850 (w), 1617 (w), 1459 (w), 1324 (w), 1205 (w), 1166 (w), 1124 (w), 1066 (w), 1017 (w), 849 (w), 784 (w), 763 (w), 480 (w). MS (EI): *m/z* (%) = 507 (M<sup>+</sup>, 80), 506 (100), 488 (3), 436 (3). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N [M+H]<sup>+</sup> is 508.14945, found 508.14951. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N [M+Na]<sup>+</sup> is 530.13139, found 530.13154.

**4-(3,8-Dibromo-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-yl)morpholin (7a)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-D** konnte die Verbindung **7a** als gelber Feststoff (98,1mg, 58%) mit Smp. = 186 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.24 (dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.6, 7.5$  Hz, 1H), 3.97 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 3.50 (s, 4H)  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -65.24.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75

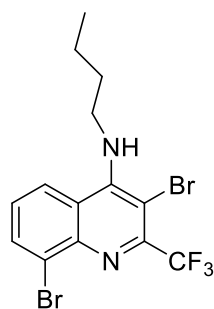
MHz):  $\delta$  (ppm) 156.21 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.19 (d,  $^2J = 33.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.93 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.55 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.72 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.42 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.68 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 123.57 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 112.53 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ) 121.11 (q,  $^1J = 276.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 67.67, 50.84 (2x $\text{CH}_2$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 2961 (w), 2911 (w), 2890 (w), 2854 (w), 1599 (w), 1547 (w), 1466 (w), 1443 (w), 1388 (w), 1297 (w), 1278 (w), 1249 (w), 1178 (m), 1156 (m), 1133 (m), 1108 (m), 955 (m), 851 (m), 815 (w), 766 (m), 732 (m), 671 (w), 629 (w), 516 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 440 ( $\text{M}^+$ , 100), 438 (51), 382 (65), 359 (12), 301 (59), 280 (30), 250 (12), 222 (12), 194 (13), 153 (7), 99 (9), 69 (9). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 438.9263, found 438.92616. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{79,81}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 440.92431, found 440.92427. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{81}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 442.92243, found 442.92254.

**3,8-Dibromo-4-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (7b)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-D** konnte die Verbindung **7b** als gelber Feststoff (116mg, 71%) mit Smp. = 54 °C isoliert werden.

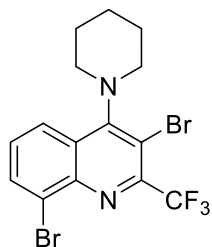
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.07 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.5, 7.4$  Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 4H), 2.22 – 2.12 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -65.25.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 155.53 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.09 (q,  $^2J = 33.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.74 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.32 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.76 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.06 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.31 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 124.19 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.19 (q,  $^1J = 276.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 113.65 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ). 51.56, 26.64 ( $\text{CH}_2$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3070 (w), 2976 (w), 2849 (m), 1599 (w), 1552 (w), 1460 (m), 1379 (m), 1296 (m), 1236 (m), 1183 (s), 1128 (m), 972 (m), 813 (m), 761 (s), 738 (s), 627 (m), 528 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 424 ( $\text{M}^+$ , 100), 423 (98), 343 (53), 263 (31), 236 (16), 194 (12), 99 (5), 69 (8), 41 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 422.93139, found 422.93098. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{79,81}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 424.92939, found 424.92931. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{81}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 426.92749, found 426.92714.

**3,8-Dibromo-N-butyl-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-amin (7c)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-D** konnte die Verbindung **7c** als gelber Feststoff (107mg, 65%) mit Smp. = 80 °C isoliert werden.

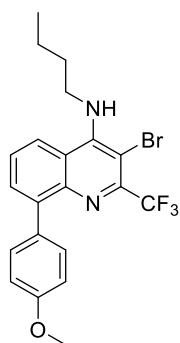
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.09 (dd,  $J$  = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 5.33 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.69 (td,  $J$  = 7.0, 5.3 Hz, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -65.89.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  (ppm) 152.67 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 145.28 (q,  $^2J$  = 33.5 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 144.04 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.21, 126.84 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.30 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 123.88 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.37 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 121.31 (q,  $^1J$  = 276.4 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 101.44 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 50.14, 33.68, 20.09 ( $\text{CH}_2$ ), 13.85 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3370 (w), 2960, 2928 (w), 2874 (w), 1572 (w), 1504 (w), 1431 (w), 1402 (w), 1293 (w), 1179 (w), 1123 (w), 1054 (w), 930 (w), 801 (w), 748 (w), 625 (w), 509 (w), 469 (w), 445 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 426 ( $\text{M}^+$ , 59), 383 (22), 302 (100), 270 (5), 223 (25), 99 (5), 41 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClF}_3\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 426.94504, found 426.94563. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClF}_3\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 448.92698, found 448.92744.

**3,8-Dibromo-4-(piperidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)chinolin (7d)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-D** konnte die Verbindung **7d** als gelber Feststoff (90mg, 53%) mit Smp. = 95 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.19 (dd,  $J$  = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 3.50 – 3.31 (m, 4H), 1.81 (dp,  $J$  = 10.7, 5.2 Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -65.11.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 158.01 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.14 (q,  $^2J$  = 33.2 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.81 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.22 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.86 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.83 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.33 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 124.07 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.24 (q,  $^1J$  = 276.7 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 111.52 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 52.53, 26.76, 24.35 (6x $\text{CH}_2$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 2932 (w), 2852 (w), 1550 (w), 1442 (w), 1400 (w), 1380 (w), 1288 (w), 1254 (w), 1180 (m), 1127 (m), 1093 (m), 947 (m), 856 (w), 809 (w), 761 (m), 730 (m), 668 (w), 629 (w), 503 (w), 407 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 438 ( $\text{M}^+$ , 87), 437 (100), 435 (46), 381 (3), 357 (34), 303 (12), 277 (34), 249 (8), 223 (4), 194 (7), 99 (6), 41 (11). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClF}_3\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 438.94505, found 438.94538. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClF}_3\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 460.92699, found 460.92642.

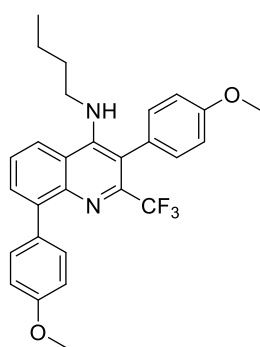
**3-Bromo-N-butyl-8-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-amin (7e)**



Nach der Synthesevorschrift **ASV-D** konnte die Verbindung **7e** ausgehend vom Startmaterial **4b** als gelber Feststoff (92mg, 53%) mit Smp. = 72 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.07 (dd,  $J$  = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 5.16 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (td,  $J$  = 7.1, 5.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 0.99 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -65.58.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.39, 152.77, 144.12 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.79 (q,  $^2J$  = 33.2 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 141.37 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.25 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.11 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.63, 126.86, 123.04 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.59 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 121.60 (q,  $^1J$  = 276.4 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 101.15 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 113.41 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.43 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.25, 33.79, 20.16, ( $\text{CH}_2$ ), 13.91 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3376 (w), 2958 (w), 2872 (w), 1610 (w), 1573 (w), 1494 (w), 1455 (w), 1419 (w), 1280 (w), 1247 (m), 1169 (m), 1123 (m), 1026 (w), 933 (w), 828 (w), 811 (w), 757 (m), 679 (w), 567 (w), 514 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 454 (100), 452 ( $\text{M}^+$ , 100), 409 (80), 395 (13), 373 (9), 331 (15), 302 (7), 274 (9), 188 (4), 163 (4). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 453.07839, found 453.0789. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 475.06033, found 475.06079.



**N-Butyl-3,8-bis(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-amin (7f)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-D** konnte die Verbindung **7e** ausgehend vom Startmaterial **5b** als gelber Feststoff (80mg, 43%) mit Smp. = 71 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.04 (dd,  $J$  = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.77 (dd,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 4H), 4.07 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.27 – 1.17 (m, 2H), 0.85 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.01.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.83, 159.26, 154.11 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 145.11 (q,  $^2J$  = 31.2 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 145.06, 141.26 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.35, 132.29 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.61( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.23, 126.19, 122.97 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.31 (q,  $^1J$  = 277.1 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.10 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 118.64 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 114.35, 113.35 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.43 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 49.81, 33.38, 19.95 ( $\text{CH}_2$ ) 13.80 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3382 (w), 2957 (w), 2931 (w), 2836 (w), 1608 (w), 1571 (w), 1509 (m), 1284 (m), 1244 (m), 1170 (s), 1122 (s), 1028 (m), 762 (m), 730 (m), 543 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 480 ( $\text{M}^+$ , 100), 437 (52), 367 (15), 240 (4). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 453.07839, found 453.0789. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 475.06033, found 475.06079.

### 5.3 Experimentelle Daten zu Kapitel 3 Triazapyridine

#### Allgemeine Synthesevorschrift E für die monosubstituierten Triazapyridine (ASV-E)

Das Startmaterial **13a** (150 mg, 0,568 mmol) bzw. **13b** (150mg, 0,586mmol), die entsprechende Boronsäure (0,625 mmol, 1,1 Äq.),  $K_3PO_4$  (241 mg, 1,14 mmol, 2 Äq.),  $Pd(OAc)_2$  0,028mmol (5 mol%), sowie S-Phos (vgl. Abb. 4 **P4**) 0,056 mmol werden in ein argongespültes Glasdruckrohr gegeben. Es werden 6ml Toluol in das Reaktionsgefäß gefüllt und das Druckrohr verschlossen. Die Reaktion wird für 14h auf 80°C erhitzt. Das organische Lösungsmittel wird gesammelt und in einem Rotationsverdampfer unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatografie gereinigt (Eluenten: Heptan und Ethylacetat, mit bis zu 5% Vol. Diethylamin) .

#### Allgemeine Synthesevorschrift F für die disubstituierten Triazapyridine (ASV-F)

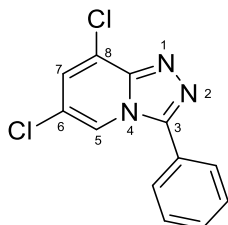
Das Startmaterial **13a** (150 mg, 0,568 mmol) bzw. **13b** (150mg, 0,586mmol), die entsprechende Boronsäure (1,31 mmol, 2,3 Äq.),  $K_3PO_4$  (482 mg, 2,27 mmol, 4 Äq.),  $Pd(OAc)_2$  0,028mmol (5 mol%), sowie S-Phos (vgl. Abb. 4 **P4**) 0,056 mmol werden in ein argongespültes Glasdruckrohr gegeben. Es werden 6ml Toluol in das Reaktionsgefäß gefüllt und das Druckrohr verschlossen. Die Reaktion wird für 14h auf 80°C erhitzt. Das organische Lösungsmittel wird gesammelt und in einem Rotationsverdampfer unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatografie gereinigt (Eluenten: Heptan und Ethylacetat, mit bis zu 5% Vol. Diethylamin) .

#### Allgemeine Synthesevorschrift G für die zweistufen Eintopfreaktion der Triazapyridine (ASV-G)

Das Startmaterial **13a** (150 mg, 0,568 mmol) bzw. **13b** (150mg, 0,586mmol), die erste Boronsäure (0,625 mmol, 1,1 Äq.),  $K_3PO_4$  (241 mg, 1,14 mmol, 2 Äq.),  $Pd(OAc)_2$  0,028mmol (5 mol%), sowie S-Phos (vgl. Abb. 4 **P4**) 0,056 mmol werden für den ersten reaktionsschritt in ein argongespültes Glasdruckrohr gegeben. Es werden 6ml Toluol in das Reaktionsgefäß gefüllt und das Druckrohr verschlossen. Die Reaktion wird für 14h auf 80°C erhitzt. Für den zweiten Reaktionsschritt werden die entsprechende Boronsäure (0,625 mmol, 1,1 Äq.) und  $K_3PO_4$  (241 mg, 1,14 mmol, 2 Äq.) der Reaktionslösung hintugegeben und die Reaktion für weitere 20h auf 100°C erhitzt. Anschließend wird das organische Lösungsmittel in einem Rotationsverdampfer unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mittels

Säulenchromatografie gereinigt (Eluenten: Heptan und Ethylacetat, mit bis zu 5% Vol. Diethylamin) .

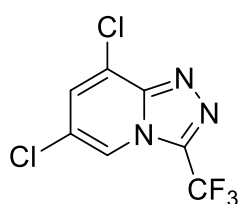
### 6,8-Dichloro-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**13a**)



Zu einer Mischung aus Ethylbenzimidathydrochlorid (1,68 g, 11,23 mmol, 1 Äq.), 3,5-Dichlor-2-hydrazinylpyridin (2,00 g, 11,23 mmol, 1 Äq.), wasserfreies NaOAc (921,64 mg, 11,23 mmol, 1 Äq.) werden in 10ml trockenem Ethanol und 150 µl AcOH gelöst. Das heterogene Gemisch wird für 20h auf 50 °C erhitzt. Der Slurry wird nach abkühlen auf

Raumtemperatur im Vakuum eingengt. Der orange Rückstand wird mit Dichlormethan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird gesammelt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatografie (Heptan: DCM, DEA 5% Vol.) aufgereinigt. Man erhält **13a** als weißen Feststoff (1,67g, 56%) mit Smp. = 154-155°C.

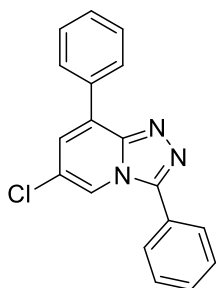
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.22 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H, H-5), 7.83 – 7.72 (m, 2H o-phenyl), 7.67 – 7.51 (m, 3H m,p-phenyl), 7.33 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H, H-7).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.44 ( $\text{C}_{\text{qu}}-5$ ), 147.43 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.00 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$  p-ph), 129.64 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$  o-ph), 128.51 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$  m-ph), 127.51 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}-7$ ), 125.75 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 123.59 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 122.21( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 119.26 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}-5$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3050 (w), 1623 (w), 1518 (w), 1489 (m), 1459 (m), 1442 (m), 1400 (w), 1346 (w), 1302 (m), 1175 (w), 1067 (m), 950 (m), 873 (m), 854 (m), 827 (m), 786 (s), 769 (m), 737 (m), 697 (s), 629 (m), 593 (m), 570 (m), 514 (m), 489 (m), 416 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 263 ( $\text{M}^+$ , 100), 228 (6), 160 (285), 133 (36), 103 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 264.00898, found 264.00886. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 285.99092, found 285.99075.

**6,8-Dichloro-3-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (13b)**

Zu einer Mischung 3,5-Dichlor-2-hydrazinylpyridin (2,00 g, 11,23 mmol, 1 Äq.), Trifluoressigsäure (1,28g, 11.23 mmol) werden in 10ml POCl<sub>3</sub> gelöst. Das homogene Gemisch wird für 8h refluxiert. Anschließend wird die noch heiße Lösung in 150ml Eiswasser, das in einem Eisbad gekühlt

wird, unter starkem Rühren gegeben. Die Stark saure Lösung wird mit NaOH neutralisiert. Der gräuliche Feststoff wird abfiltriert. Durch umkristallisieren aus Ethanol erhält man die Zielverbindung **13b** als weißen Feststoff (2,01g, 70%) mit Smp. = 95-96°C

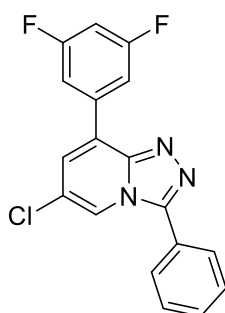
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ (ppm) 8.22 (dd, *J*=1.4, 0.6 Hz, 1H, H-5), 7.53 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, H-7). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>, 235 MHz): δ (ppm) -63.05. <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 148.30 (C<sub>qu</sub>) 138.19 (q, <sup>2</sup>*J* = 42.0 Hz, C<sub>qu</sub>), 129.55 (CH<sub>Ar</sub>), 124.51 (C<sub>qu</sub>), 123.96 (C<sub>qu</sub>), 119.52 (<sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 118.48 (q, <sup>1</sup>*J*=270.5 Hz, CF<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): = 3127 (w), 3090 (w), 1716 (w), 1615 (w), 1507 (m), 1482 (m), 1342 (w), 1221 (m), 1176 (s), 1130 (s), 1171 (m), 1038 (m), 959 (m), 880 (m), 863 (m), 807 (m), 793 (s), 748 (s), 696 (m), 641 (m), 586 (m), 519 (m), 418 (m). MS (EI): *m/z* (%) = 257 (63), 255 (M<sup>+</sup>, 100), 236 (10), 162 (14), 160 (22), 133 (34), 98 (44), 69 (24). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> is 255.96506, found 255.9653. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> is 277.94071, found 277.94726.

**6-Chloro-3,8-diphenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (22a)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22a** als weißer Feststoff (121mg, 70%) mit Smp. = 179-180°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.26 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.65 – 7.43 (m, 6H), 7.38 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.49, 147.34, 133.73, 130.65 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ),

130.62, 129.84 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.55, 129.03, 128.95, 128.58 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.39 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.96 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.18 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 118.90, ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3112 (w), 3045 (w), 2919 (w), 2851 (w), 1476 (w), 1438 (m), 1352 (w), 1065 (w), 951 (w), 878 (w), 778 (m), 767 (s), 750 (m), 697 (m), 631 (w), 568 (m), 497 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 305 ( $\text{M}^+$ , 100), 202 (28), 167 (19), 140 (49), 103 (11), 76 (8), 63 (6), 51 (6). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}[\text{M}]^+$  is 305.07143, found 305.07114.

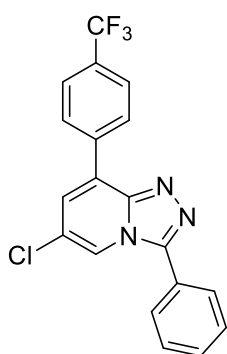
**6-Chloro-8-(3,5-difluorophenyl)-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (22b)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22b** als weißer Feststoff (99mg, 51%) mit Smp. = 179-180°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.38 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.88 (tt,  $J = 8.7, J = 2.3$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -108.55.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.18 (d,  $^1J = 248.8$  Hz, CF), 163.01 (d,  $^1J = 248.8$

Hz, CF), 147.73 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.43 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.76 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.38 (t,  $^3J = 10.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.54 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.46 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.84 (t,  $^4J = 2.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.57 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.91 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 122.88 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 119.99 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 112.02 (dd,  $^2J = 26.8$  Hz,  $^4J = 3.6$  Hz,  $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 105.09 (t,  $J = 25.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3066 (w), 1630 (w), 1576 (w), 1472 (w), 1445 (m), 1357 (w), 1320 (w), 1209 (m), 1099 (w), 1062 (w), 832 (w), 797 (m), 759 (s), 750 (s), 694 (s), 530 (m), 458 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 341 ( $\text{M}^+$ , 100), 238 (31), 203 (23), 176 (47), 149 (10), 103 (11), 76 (8). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 342.06041, found 342.06034. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 364.04235, found 364.04224.

**8-Chloro-3-phenyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (22c)**



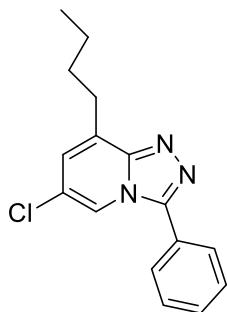
Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22d** als weißer Feststoff (68,5mg, 68%) mit Smp. = 159-160°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.32 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.44 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.16, 147.59 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 137.14 (q,  $^4J = 1.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.68 (q,  $^2J = 32.8$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.86 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.67, 129.44 (2xCH),

129.14 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.62 (2xCH), 126.78 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.15 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.94 (q,  $^3J=3.8$  Hz, 2xCH), 124.06 (d,  $J=272.4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.12 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 119.85 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3131 (w), 3072 (w), 1500 (w), 1471 (w), 1447 (m), 1358 (m), 1320 (m), 1281 (m), 1148 (m), 1122 (s), 1075 (m), 1003 (m), 953 (m), 920 (m), 873 (m), 798 (m), 768 (m), 752 (m), 704 (s), 680 (s), 672 (m), 633 (m), 581 (m), 545 (m), 498 (m), 427 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 373 ( $\text{M}^+$ , 100), 270 (14), 250 (31), 220 (5), 208 (10), 174 (9), 103 (21), 76 (11). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{ClF}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 373.05881, found 373.05625. HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3^{37}\text{ClF}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 375.05586, found 375.05602.

#### 6-Butyl-8-chloro-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**22d**)



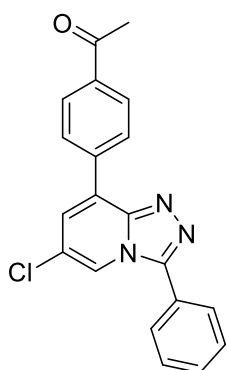
Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22d** als gelbes Öl (73 mg, 45%) isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.14 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 3H), 7.00 (dt,  $J=1.8, 1.1$  Hz, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 2H),

1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 149.57, 147.28, 132.99 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.47 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),

129.47, 128.40 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.51 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.87 (C), 123.01, 117.97 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 30.66, 30.62, 22.62 ( $\text{CH}_2$ ), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3064 (w), 2955 (w), 2928 (w), 1626 (w), 1546 (w), 1485 (s), 1462 (m), 1446 (m), 1410 (w), 1356 (w), 1301 (w), 1069 (m), 1025 (w), 917 (m), 801 (m), 758 (m), 695 (s), 595 (w), 573 (w), 490 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 285 ( $\text{M}^+$ , 5), 270 (9), 256 (16), 243 (100), 139 (11), 76 (7). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 286.11055, found 286.11075. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 288.10804,

found 288.10854.

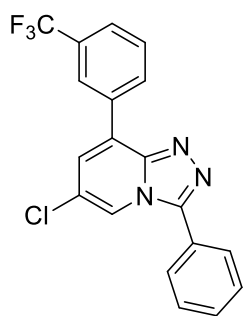


#### 1-(4-(8-Chloro-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)phenyl)ethan-1-on (**22e**)

Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22e** als weißer Feststoff (56 mg, 28%) mit Smp. = 191-192°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.29 – 8.23 (m, 2H), 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.82 (ddd,  $J$  = 6.1, 4.2, 2.4 Hz, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.46 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.67(CO), 148.07, 147.46, 137.97, 137.79 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.86 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.65(2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.31( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.28, 128.87, 128.62 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.86 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.04, 123.22 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 119.82 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 26.90 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3337 (w), 3058 (w), 2921 (w), 1679 (s), 1605 (s), 1484 (m), 1408 (m), 1356 (s), 1270 (s), 1074 (w), 956 (m), 840 (m), 813 (s), 759 (m), 696 (s), 658 (m), 587 (s), 485 (s), 416 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 347 ( $\text{M}^+$ , 100), 332 (95), 201 (20), 166 (27), 139 (16), 103 (34), 76 (17), 43 (36). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 348.08982, found 348.09015. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 370.07176, found 370.07205.

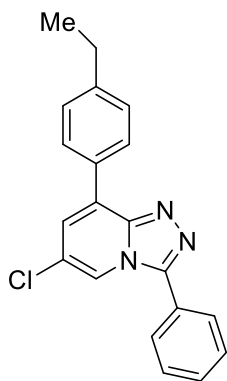
#### 6-Chloro-3-phenyl-8-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**22f**)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22f** als weißer Feststoff (97,7mg, 46%) mit Smp. = 148-149°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 – 8.38 (m, 1H), 8.32 (d,  $^4J$  = 1.7 Hz, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.68 (dt,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $^5J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.44 (d,  $^3J$  = 1.7 Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.58.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.09 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.54 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.39 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.59 (CH), 132.57 (CH), 131.47 (q,  $^2J$  = 32.6 Hz), 130.87 (CH), 129.66 (2xCH), 129.55 (CH), 129.10 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.57 (2xCH), 126.69 (CH), 126.51 (q,  $^3J$  = 3.7 Hz), 126.02 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.61 (q,  $^3J$  = 3.8 Hz, CH), 124.04 (q,  $^1J$  = 272.5 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.21 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 119.74 (CH). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3130 (w), 3077 (w), 1496 (w), 1471 (w), 1447 (m), 1358 (m), 1320 (m), 1281 (m), 1145 (m), 1121 (s), 1075 (m), 1003 (m), 953 (m), 920 (m), 873 (m), 798 (m), 768 (m), 752 (m), 704 (s), 689 (s), 672 (m), 635 (m), 581 (m), 555 (m), 498 (m), 428 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 373 ( $\text{M}^+$ , 100), 270 (10), 250 (26), 220 (5), 208 (13), 174 (6), 103 (9), 76 (7). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{ClF}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 373.05881, found 373.05812. HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3^{37}\text{ClF}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 375.05586, found 375.05579.

#### 6-Chloro-8-(4-ethylphenyl)-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**22g**)

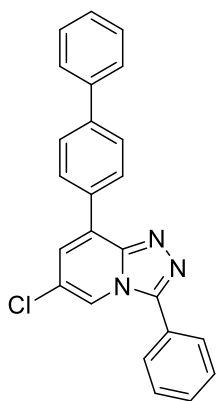


Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22g** als gelbbrauner Feststoff (144mg, 76%) mit Smp. = 119-120 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (d,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 2.73 (q,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.54, 147.24, 146.34, 131.04, 130.66 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.59 ( $\text{CH}$ ), 129.52,

128.99, 128.57, 128.50 (2xCH), 126.39 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.47 (CH), 123.25 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 118.53 (CH), 28.87 ( $\text{CH}_2$ ), 15.55 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3118 (w), 3056 (w), 2991 (w), 2966 (m), 2928 (m), 2869 (w), 1616 (w), 1504 (w), 1473 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1416 (m), 1352 (m), 1188 (w), 1145 (w), 1065 (m), 997 (m), 949 (m), 862 (m), 837 (s), 805 (m), 794 (m), 767 (s), 753 (m), 699 (s), 599 (m), 571 (s), 560 (m), 492 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 333 ( $\text{M}^+$ , 100), 318 (10), 215 (31), 202 (14), 179 (7), 153 (10), 140 (7), 103 (8), 76 (6). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{Cl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 333.10273, found 333.10234. HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3^{37}\text{Cl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 335.09978, found 335.09971.

#### 8-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-6-chloro-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**22h**)

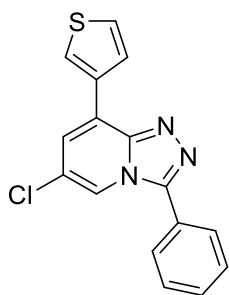


Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22h** als weißer Feststoff (152mg, 70%) mit Smp. = 213-214 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.44, 147.32, 142.64, 140.40, 132.53 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.71 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.18 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.59, 129.45, 129.02, 128.94, 128.62 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.89

( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.62, 127.27 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.29 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.82 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.32 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 118.87 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3111 (w), 3058 (w), 3032 (w), 2920 (w), 2845 (w), 1577 (w), 1474 (m), 1447 (w), 1412 (w), 1352 (w), 1308 (w), 1146 (w), 1075 (w), 1004 (w), 950 (w), 917 (w), 844 (m), 823 (m), 795 (w), 769 (m), 753 (m), 728 (m), 697 (s), 624 (w), 569 (m), 495 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 381 ( $\text{M}^+$ , 100), 277 (23), 242 (19), 216 (10), 189 (9), 103 (7), 76 (4). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{Cl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 381.10273, found 381.10254. HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3^{37}\text{Cl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 383.09978, found 383.10036.

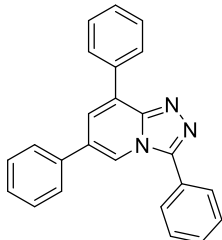


**6-Chloro-3-phenyl-8-(thiophen-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (22i)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **22i** als weißer Feststoff (113mg, 64%) mit Smp. = 174-175 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.93 (dd,  $J=3.0$ , 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.76 (dd,  $J=5.2$ , 1.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.52 – 7.44 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  (ppm) 147.99,

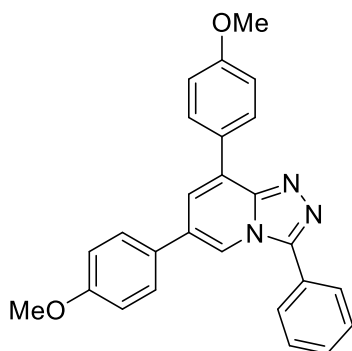
147.33, 133.77 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.73 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.61 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.87 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.65 (2xCH), 126.40 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.32 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.02 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.92 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 124.14 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.19 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 118.21 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3104 (w), 3081 (w), 3050 (w), 3027 (w), 1620 (w), 1517 (w), 1480 (w), 1442 (w), 1399 (w), 1340 (w), 1308 (w), 1137 (w), 1079 (w), 1001 (w), 917 (w), 866 (m), 800 (m), 767 (m), 750 (m), 697 (m), 648 (m), 634 (m), 583 (m), 490 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 311 ( $\text{M}^+$ , 100), 208 (28), 173 (33), 164 (7), 146 (38), 121 (5), 103 (12), 76 (9), 45 (7). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{ClS} [\text{M}]^+$  is 311.02785, found 311.02744. HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3^{37}\text{ClS} [\text{M}]^+$  is 313.02490, found 313.02448.

**3,6,8-Triphenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (23a)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23a** als weißer Feststoff (189mg, 96%) mit Smp. = 206-207°C isoliert werden.

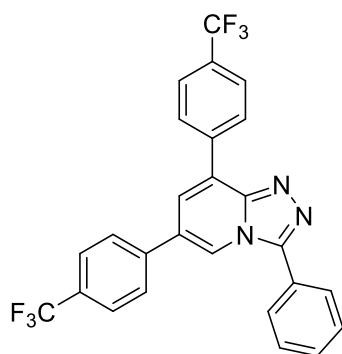
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.36 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 2H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.70 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 11H).  $^{13}\text{C}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 130.45 (CH), 129.39 (CH), 126.23 (CH), 118.22 (CH), 129.53, 129.41, 129.03, 128.92, 128.73, 127.29 (2xCH), 149.11, 147.59, 136.61, 134.84, 129.91, 129.47, 126.84 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3367 (w), 3075 (w), 2965 (w), 2922 (w), 2864 (w), 1478 (m), 1446 (w), 1359 (w), 1265 (w), 1076 (w), 888 (w), 839 (w), 764 (s), 695 (s), 591 (m), 512 (m), 449 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 347 ( $\text{M}^+$ , 100), 244 (20), 216 (18), 189 (12), 165 (3), 140 (4), 103 (7), 77 (5). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 [\text{M}]^+$  is 347.14170, found 347.14106.

**6,8-Bis(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (23b)**

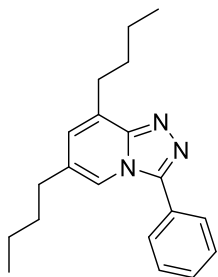
Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23b** als gelblichweißer Feststoff (196mg, 85%) mit Smp. = 92-93°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.26 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.67 – 7.52 (m, 4H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 160.61 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 160.16 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 149.08 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.40 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.35 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.33 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.49 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.25 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.20 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.07 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.72 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.42 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.28 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.98 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.14 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.80 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.82 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.35 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.58, 55.56 ( $\text{OCH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3059 (w), 3000 (w), 2930 (w), 2835 (w), 1605 (m), 1507 (m), 1482 (w), 1462 (w), 1442 (m), 1362 (w), 1287 (w), 1244 (s), 1177 (s), 1027 (m), 831 (m), 813 (m), 772 (m), 757 (m), 696 (s), 557 (m), 531 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 407 ( $\text{M}^+$ , 100), 289 (15), 246 (6), 218 (5), 190 (5), 152 (5). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 407.16283, found 407.16228.

**3-Phenyl-6,8-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (23c)**

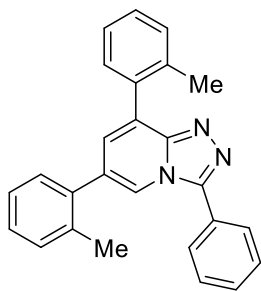
Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23c** als weißer Feststoff (260mg, 95%) mit Smp. = 166-167 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.43 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 4H), 7.75 – 7.68 (m, 3H), 7.67 – 7.58 (m, 3H).  $^{19}\text{F}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.69, -62.75.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.81 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 148.04 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 139.92 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 138.03 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 138.01 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.40 (q,  $^2J(\text{C},\text{F})=32.6$  Hz, C- $\text{CF}_3$ ), 131.08 (q,  $^2J(\text{C},\text{F})=32.7$  Hz, C- $\text{CF}_3$ ), 130.77 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.69 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.40 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.92 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.71 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.06 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 127.74 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.49 (q,  $^3J(\text{C},\text{F})=3.4$  Hz,  $2\times\text{CH}$ ), 126.14 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.92 (q,  $^3J(\text{C},\text{F})=3.7$  Hz,  $2\times\text{CH}$ ), 124.07 (d,  $^1J(\text{C},\text{F})=272.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.00 (q,  $^1J(\text{C},\text{F})=272.4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.72 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3064 (w), 2922 (w), 1616 (w), 1488 (w), 1422 (w), 1318 (s), 1160 (s), 1017 (m), 845 (m), 828 (m), 760 (m), 696 (m), 666 (w), 590 (m), 512 (w), 404 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 483 ( $\text{M}^+$ , 100), 380 (23), 311 (5), 284 (13), 214 (4), 103 (7). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{F}_6$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 483.11647, found 483.11641.

**6,8-Dibutyl-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (23d)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23d** als gelbliches Öl (72mg, 41%) isoliert werden.

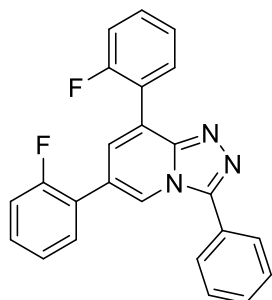
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 4H), 6.90 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 3.16 – 2.99 (m, 2H), 2.62 – 2.47 (m, 2H), 1.92 – 1.74 (m, 2H), 1.58 (ddd,  $J = 12.2, 8.5, 6.1$  Hz, 2H), 1.40 (ddd,  $J = 25.8, 14.9, 7.3$  Hz, 5H), 0.97 (t,  $J = 5.7$  Hz, 4H), 0.91 (t,  $J = 5.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.43, 146.85, 131.16 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.95 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.27 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.16 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.42 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.36 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.97, 117.07 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 32.60, 32.56, 30.89, 30.75, 22.69, 22.33 ( $\text{CH}_2$ ), 14.01, 13.92 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3065 (w), 2955 (m), 2928 (m), 2859 (m), 1759 (w), 1730 (w), 1637 (w), 1498 (ws), 1463 (m), 1445 (m), 1412 (w), 1377 (w), 1279 (w), 1072 (w), 1026 (w), 761 (m), 695 (s), 492 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 307 ( $\text{M}^+$ , 6), 292 (13), 278 (20), 265 (100), 223 (45), 119 (9), 104 (5), 77 (5). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 308.21212, found 308.2125. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 330.19407, found 330.19474.

**3-Phenyl-6,8-di-o-tolyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (23e)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23b** als weißer Feststoff (193mg, 91%) mit Smp. = 71-72°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.21 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.50 (dt,  $J=7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 7H), 7.20 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75

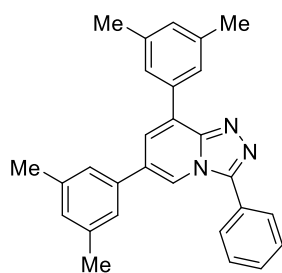
MHz):  $\delta$  (ppm) 130.91, 130.80, 130.34, 130.30, 129.99, 129.95, 126.42, 126.05, 119.96 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.42, 128.61 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 20.66, 20.54 ( $\text{CH}_3$ ), 149.25, 147.44, 136.81, 136.50, 136.07, 134.90, 130.10, 129.19, 126.95 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3058 (w), 3020 (w), 2950 (w), 2920 (w), 2856 (w), 1475 (m), 1459 (m), 1357 (w), 1314 (w), 1066 (w), 993 (w), 870 (w), 751 (s), 729 (m), 722 (m), 696 (s), 608 (m), 590 (m), 534 (w), 449 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 374 ( $\text{M}^+$ , 100), 284 (7), 271 (7), 215 (5), 202 (5), 115 (6), 77 (4). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 374.16517, found 374.16445.

**6,8-Bis(2-fluorophenyl)-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (23f)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23f** als weißer Feststoff (145mg, 67%) mit Smp. = 208-209°C isoliert werden.

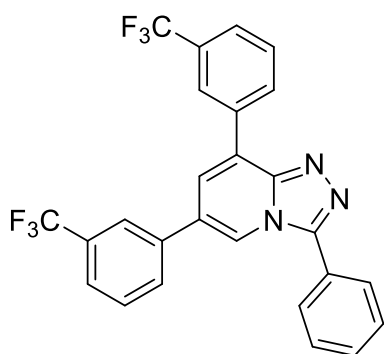
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.14 (td,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.67 (dd,  $J = 3.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.15 (m,

3H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -115.28, -116.87.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.14 (d,  $^1J = 249.8$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 159.92 (d,  $^1J = 248.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 148.76 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.66 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.16 (d,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.87 (d,  $^3J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.57 (d,  $^3J = 8.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.44, 130.41 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.67 (dd,  $J = 5.5, J = 1.9$  Hz, CH), 129.49 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.63 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.67 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.03 (d,  $^4J = 3.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.49 (d,  $^4J = 3.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.04 (d,  $J = 13.1$  Hz), 122.45 (d,  $J = 12.9$  Hz), 124.00, 123.18 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 121.11 (d,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.57 (d,  $^2J = 22.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.35 (d,  $^2J = 22.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3069 (w), 1677 (w), 1612 (w), 1576 (w), 1472 (m), 1445 (m), 1358 (w), 1244 (w), 1209 (m), 1099 (w), 1063 (w), 832 (m), 798 (m), 759 (s), 750 (s), 694 (s), 630 (m), 590 (m), 530 (m), 458 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 383 ( $\text{M}^+$ , 100), 280 (21), 252 (15), 232 (11), 158 (5), 103 (7). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is 384.13068, found 384.13065. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  is 406.11262, found 406.11299.

**6,8-Bis(3,5-dimethylphenyl)-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (23g)**

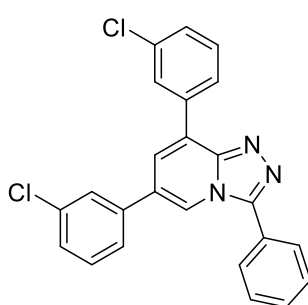
Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23b** als weißer Feststoff (163mg, 71%) mit Smp. = 83-84°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 7.20 (s, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.42 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.55, 139.17 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 139.07 ( $2\times\text{C}_{\text{qu}}$ ), 138.41 ( $2\times\text{C}_{\text{qu}}$ ), 136.63, 134.83 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.09 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.36 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.13, 129.76 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.33 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.50 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.72 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.81 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.94 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.55 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.14 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.43 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 21.57 ( $\text{CH}_3$ ), 21.48 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3031 (w), 2914 (w), 2856 (w), 1597 (w), 1458 (m), 1446 (m), 1319 (m), 1246 (w), 1153 (w), 1024 (m), 845 (m), 829 (m), 772 (m), 758 (m), 692 (s), 673 (m), 636 (m), 591 (m), 559 (m), 524 (m), 501 (m), 445 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 403 ( $\text{M}^+$ , 100), 299 (21), 285 (13), 135 (6), 77 (3). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 403.20430, found 403.20355.

**3-Phenyl-6,8-bis(3-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (23h)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23h** als weißer Feststoff (222mg, 81%) mit Smp. = 175-176°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J$  = 5.3, 4.8, 3.6 Hz, 4H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J$  = 7.1, 4.2, 1.9 Hz, 5H), 7.34 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.49, -62.61.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.82, 148.47, 148.02, 147.46, 137.32, 135.35 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.96 (q,  $^2J$  = 32.7 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.41 (q,  $^2J$  = 32.5 kHz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.02 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.10 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.66 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.67 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.53(2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.52 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.17 (q,  $^3J$  = 3.7 Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.63 (q,  $^4J$  = 2.1 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.58 (q,  $^4J$  = 1.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.14 (q,  $^3J$  = 3.7 Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.13 (q,  $^1J$  = 272.5 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.90 (d,  $J$  = 272.7 Hz), 122.23 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 119.26 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3080 (w), 3050 (w), 1704 (w), 1625 (w), 1519 (w), 1490 (m), 1460 (m), 1444 (m), 1331 (m), 1304 (m), 1154 (m), 116 (m), 1068 (m), 1005 (m), 952 (m), 611 (w), 874 (m), 828 (w), 787 (s), 737 (m), 698 (s), 685 (s), 515 (m), 489 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 483 ( $\text{M}^+$ , 100), 380 (10), 360 (14), 284 (9), 214 (4), 103 (8), 76 (4). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{F}_6$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 483.11647, found 483.11649.

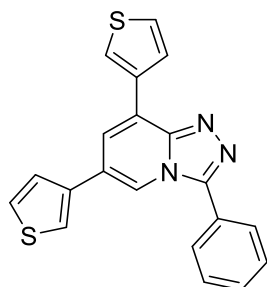
**6,8-Bis(3-chlorophenyl)-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (23i)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23i** als brauner Feststoff (121mg, 51%) mit Smp. = 128-129°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.86 (dd,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 5H), 7.55 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.72, 147.82, 138.15, 136.26, 135.36, 134.82 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.70, 130.61, 130.14, (CH) 129.60 (2xCH), 129.58 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.50, 128.88, 128.82 (CH), 128.65 (2xCH), 128.05 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 127.33, 127.31 (CH), 126.51 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.94, 125.51, 119.09 (CH). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3059 (w), 1593 (w), 1564 (w), 1463 (m), 1356 (w), 1318 (w), 1200 (w), 1080 (w), 1004 (w), 876 (w), 783 (m), 735 (m), 688 (s), 600 (m), 515 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 417 (67), 415 ( $\text{M}^+$ , 100), 312 (13), 271(17), 242 (18), 215 (7), 189 (7), 103 (10), 76 (6). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  is

416.07214, found 416.07341. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{24}H_{15}Cl_2N_3$   $[M+Na]^+$  is 438.05411, found 438.05023.

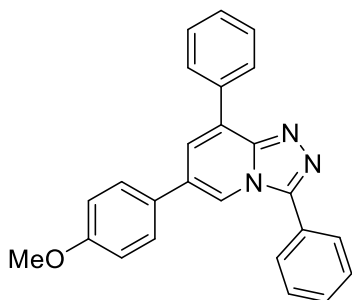
### 3-Phenyl-6,8-di(thiophen-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (23j)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** wurde die Verbindung **23j** als gelber Feststoff (99mg, 49%) mit Smp. = 245-246°C isoliert werden.

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.89 (dd,  $J=3.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.83 (dd,  $J=5.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.54 (dd,  $J=2.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=5.0, 3.0$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J=5.0, 1.4$  Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148.60, 147.53, 137.44, 134.73 ( $C_{qu}$ ), 130.55 ( $CH_{Ar}$ ), 129.58, 128.76 (2xCH), 127.92, 127.65 ( $CH_{Ar}$ ), 126.71 ( $C_{qu}$ ), 126.19, 126.16, 126.02 ( $CH_{Ar}$ ), 124.42, 124.35 ( $C_{qu}$ ), 123.80, 122.27, 116.87 ( $CH_{Ar}$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): = 3098 (w), 1676 (w), 1479 (w), 1461 (w), 1365 (w), 1006 (w), 868 (w), 830 (m), 796 (s), 771 (s), 756 (m), 699 (s), 664 (m), 654 (s), 629 (m), 596 (w), 581 (m), 420 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 359 ( $M^+$ , 100), 256 (24), 228 (18), 196 (7), 103 (6), 76 (5), 45 (5). HRMS (EI) calcd. for  $C_{20}H_{13}N_3S_2$   $[M]^+$  is 359.05454, found 359.05392.

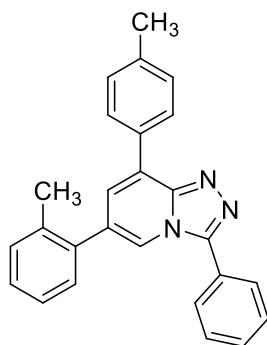
### 6-(4-Methoxyphenyl)-3,8-diphenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (24a)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-G** konnte die Verbindung **24a** als weißer Feststoff (120mg, 56%) mit Smp. = 151-152°C isoliert werden. DK160425AF2

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 8H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.23, 148.95, 147.43, 134.87 ( $C_{qu}$ ), 130.43 (CH), 129.73 ( $C_{qu}$ ), 129.52 (2xCH), 129.36 (CH), 129.19 ( $C_{qu}$ ), 129.02, 128.92 (2xCH), 128.86 ( $C_{qu}$ ), 128.73, 128.42 (2xCH), 126.84 ( $C_{qu}$ ), 126.40, 117.46 (CH), 114.85 (2xCH), 55.58 ( $OCH_3$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): = 3042 (w), 2987 (w), 2942 (w), 2840 (w), 1606 (w), 1520 (w), 1482 (m), 1445 (m), 1360 (m), 1275 (w), 1250 (m), 1185 (m), 1025 (m), 835 (m), 805 (m), 771 (m), 759 (m), 692 (s), 589 (m), 561 (m), 525 (m), 500 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 377 ( $M^+$ , 100), 259 (39), 231 (22), 203 (15), 176 (9), 137 (10), 103 (9), 77 (6). HRMS (EI) calcd. for  $C_{25}H_{19}ON_3$   $[M]^+$  is 377.15226, found 377.15160.

### 3-Phenyl-6-(o-tolyl)-8-(p-tolyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (24b)

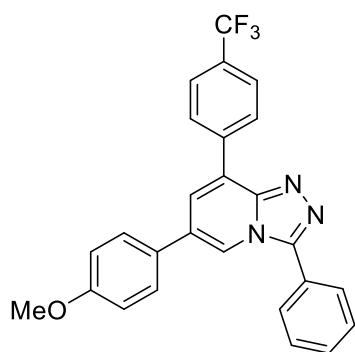


Nach der Synthesevorschrift **ASV-G** konnte die Verbindung **24b** als weißer Feststoff (96mg, 45%) mit Smp. = 176-177°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.77 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.34 (d,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 4H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.10, 147.38, 139.36,

136.71, 136.11, 131.89 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.86, 130.25, 129.92 (CH), 129.56 (2xCH), 129.44 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.39 (2xCH), 129.02 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.85 (2xCH), 128.79 (CH), 128.61 (2xCH), 127.09 (CH), 126.97 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.37, 119.39 (CH), 21.45, 20.53 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3059 (w), 3026 (w), 2919 (w), 1509 (w), 1475 (m), 1460 (m), 1411 (w), 1361 (w), 1312 (w), 1187 (w), 992 (w), 869 (w), 816 (m), 768 (m), 756 (m), 695 (s), 591 (m), 475 (m), 453 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 375 ( $\text{M}^+$ , 100), 271 (19), 256 (8), 230 (5), 202 (5), 128 (6), 103 (6), 77 (4). MS (EI):  $m/z$  (%) = 375 ( $\text{M}^+$ , 100), 271 (19), 256 (8), 230 (5), 202 (5), 128 (6), 103 (6), 77 (4). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 375.17300, found 375.17194.

#### 6-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**24c**)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-G** konnte die Verbindung **24c** als weißer Feststoff (172mg, 68%) mit Smp. = 177-178°C isoliert werden.

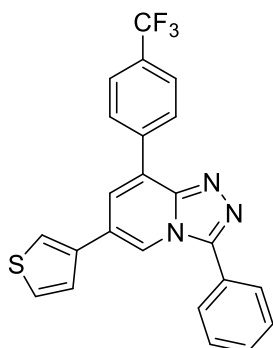
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.35 – 8.28 (m, 3H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 3.86 (s,

3H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.66.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 160.32 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{qu}}$ ), 148.69, 147.66 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 138.35 (q,  $^4J = 1.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.04 (q,  $^2J = 32.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.50 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.53, 129.32 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.02 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.64 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.51 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.40 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.10 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.94 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.70 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.78 (q,  $^3J = 3.7$  Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.37 (d,  $^1J = 272.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.28 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.90 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.57 ( $\text{OCH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 2936 (w), 2837 (w), 1609 (w), 1518 (w), 1482 (m), 1410 (w), 1323 (m), 1252 (m), 1181 (m), 1157 (m), 1111 (s), 1069 (m), 1033 (m), 1015 (m), 817 (s), 756 (m), 693 (s), 670 (m), 608 (m), 564 (m), 528 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 445 ( $\text{M}^+$ , 100), 327 (21), 299 (1), 246 (6), 203 (5), 103 (5). HRMS (ESI-TOF)



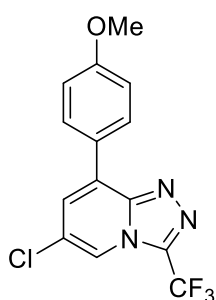
calcd. for  $C_{26}H_{18}F_3N_3O$   $[M+H]^+$  is 446.14747, found 446.1476. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{26}H_{18}F_3N_3O$   $[M+Na]^+$  is 468.12942, found 468.12984.

### 3-Phenyl-6-(thiophen-3-yl)-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**24d**)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-G** konnte die Verbindung **24d** als weißer Feststoff (172mg, 72%) mit Smp. = 200-201°C isoliert werden.

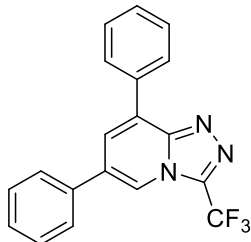
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 4H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 5.0, 1.0 Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148.71 ( $C_{qu}$ ), 147.78 ( $C_{qu}$ ), 138.19 ( $C_{qu}$ ), 137.01 ( $C_{qu}$ ), 131.25 (d,  $^2J$  = 32.6 Hz,  $C_{qu}$ ), 130.65 ( $CH_{Ar}$ ), 129.62 (2x $CH_{Ar}$ ), 129.39 (2x $CH_{Ar}$ ), 128.73 (2x $CH_{Ar}$ ), 128.46 ( $C_{qu}$ ), 127.84 ( $CH_{Ar}$ ), 126.59 ( $C_{qu}$ ), 126.46 ( $CH_{Ar}$ ), 125.90 ( $CH_{Ar}$ ), 125.86 (q,  $^3J$  = 3.7 Hz, 2x $CH_{Ar}$ ), 124.39 ( $C_{qu}$ ), 124.18 (q,  $^1J$  = 272.2 Hz,  $CF_3$ ), 122.50 ( $CH_{Ar}$ ), 118.31 ( $CH_{Ar}$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): = 3087 (w), 1615 (w), 1480 (w), 1445 (w), 1420 (w), 1318 (s), 1169 (m), 1111 (s), 1068 (s), 1015 (m), 841 (m), 793 (s), 770 (m), 758 (m), 697 (s), 671 (m), 606 (m), 582 (m), 487 (w), 424 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 421 ( $M^+$ , 100), 318 (24), 290 (7), 249 (5), 222 (11), 103 (6), 76 (3). HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{23}H_{14}F_3N_3S$   $[M+H]^+$  is 422.09333, found 422.09329. HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{23}H_{14}F_3N_3S$   $[M+Na]^+$  is 444.07527, found 444.0751.

**6-Chloro-8-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (26)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-E** konnte die Verbindung **26** als weißer Feststoff (166mg, 89%) mit Smp. = 153-154 °C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.19 – 8.12 (m, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.45 (d,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 235 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.75, -63.12.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 161.33 ( $\text{O-C}_{\text{qu}}$ ), 149.41 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 137.08 (q,  $^2J = 41.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.47 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.38 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.29 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.31, 124.97 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 118.93 (q,  $^1J = 270.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.19 (q,  $^3J = 2.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.46 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.51 ( $\text{OCH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3136 (w), 2986 (w), 2945 (w), 2838 (w), 1604 (w), 1503 (m), 1475 (m), 1433 (w), 1405 (w), 1333 (m), 1296 (m), 1284 (m), 1255 (m), 1256 (m), 1176 (s), 1133 (s), 1072 (m), 1020 (s), 951 (m), 881 (w), 864 (m), 830 (s), 798 (m), 745 (m), 627 (m), 570 (s), 529 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 327 ( $\text{M}^+$ , 100), 312 (11), 284 (4), 217 (7), 189 (18), 127 (10), 69 (4). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_1\text{N}_3\text{Cl}_1\text{F}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 327.03808, found 327.03784. HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_1\text{N}_3^{37}\text{Cl}_1\text{F}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 329.03513, found 329.03533.

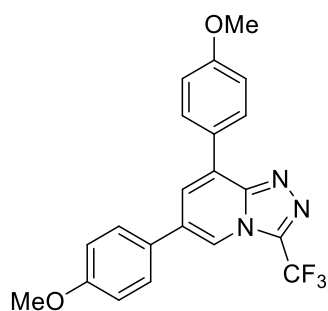
**6,8-Diphenyl-3-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (27a)**

Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **27a** als weißer Feststoff (162mg, 82%) mit Smp. = 195-196°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.30 – 8.27 (m, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.81 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz):  $\delta$  (ppm) -63.12.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 150.15 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 137.54 (q,  $^2J = 40.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 135.67, 133.99, 131.27, 130.25 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.81 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.59 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.31 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.05, 129.03 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.66 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.42 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.26 (q,  $^1J = 269.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.19 (d,  $^3J = 2.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3071 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1578 (w), 1549 (w), 1489 (m), 1478 (m), 1442 (m), 1334 (m), 1319 (m), 1211 (m), 1319 (m), 1173 (s), 1128 (s), 1072 (m), 1035 (m), 1015 (m), 899 (m), 824 (m), 775 (m), 762 (s), 746 (s), 694 (s), 593 (s), 560 (m), 494 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 339 ( $\text{M}^+$ , 100), 320 (4), 244 (13), 243 (12), 216 (11), 202 (7), 189 (9), 140 (3), 122 (6), 95 (3). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{F}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 339.09778, found 339.09724.

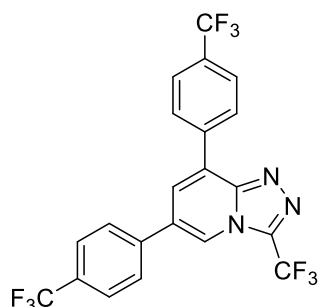
**6,8-Bis(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (27b)**



Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **23b** als weißer Feststoff (189mg, 81%) mit Smp. = 141-142°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 4H), 3.88 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.92, 160.58, 150.13 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 137.34 (q,  $^2J$  = 40.7 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.95 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.39 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.57 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.57 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.07 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 126.42 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.40 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 119.32 (q,  $^1J$  = 269.7 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 116.71 (q,  $^4J$  = 2.5 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.60, 55.55 ( $\text{OCH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3040 (w), 2971 (w), 2945 (w), 2912 (w), 2842 (w), 1607 (m), 1504 (m), 1483 (m), 1326 (m), 1294 (m), 1249 (m), 1183 (s), 1166 (s), 1112 (s), 1074 (m), 1024 (s), 831 (s), 743 (m), 630 (w), 582 (m), 556 (s), 521 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 399 ( $\text{M}^+$ , 100), 384 (11), 356 (4), 261 (6), 218 (11), 190 (10), 164 (4). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 399.11891, found 399.11867.

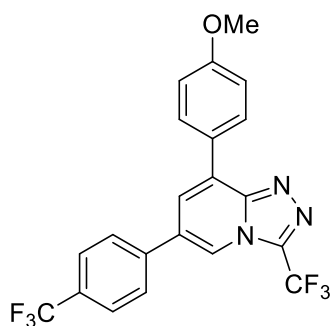
### 3-(Trifluoromethyl)-6,8-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**27c**)



Nach der Synthesevorschrift **ASV-F** konnte die Verbindung **27c** als weißer Feststoff (252 mg, 91%) mit Smp. = 209-210°C isoliert werden.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 5H), 7.77 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.79, -62.88, -63.02.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.67 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 138.80 (q,  $^5J$  = 1.2 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 137.84 (q,  $^2J$  = 35.9 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 136.95 (q,  $^5J$  = 1.3 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.79 (q,  $^2J$  = 32.7 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.59 (q,  $^2J$  = 33.1 Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.88 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.36 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.20 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 127.83 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.64 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.57 (q,  $^3J$  = 3.7 Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.95 (q,  $^3J$  = 3.7 Hz, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.85 (q,  $^1J$  = 272.4 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.76 (q,  $^1J$  = 272.4 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.51 (q,  $^4J$  = 2.4 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.96 (q,  $^1J$  = 270.1 Hz,  $\text{CF}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3060 (w), 2920 (w), 2851 (w), 2639 (w), 1617 (w), 1505 (w), 1399 (w), 1317 (m), 1172 (m), 1131 (m), 1107 (s), 1069 (m), 1017 (m), 953 (w), 847 (m), 826 (m), 746 (m), 598 (m), 509 (w). MS (EI):  $m/z$  (%) = 475 ( $\text{M}^+$ , 100), 456 (16), 406 (8), 380 (15), 338 (5), 311 (6), 284 (8), 214 (4), 69 (7). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{F}_9$  [ $\text{M}$ ] $^+$  is 475.07255, found 475.07242.

**8-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (28)**



Molecular Weight: 437,35

Nach der Synthesevorschrift **ASV-G** konnte die Verbindung **28** als weißer Feststoff (155 mg, 71%) mit Smp. = 201-202°C isoliert werden. DK160629C

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.26 (dd,  $J=1.5$ , 0.8 Hz, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 2H), 7.84 – 7.73 (m, 4H), 7.72 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 235 MHz):  $\delta$  (ppm) -62.75, -63.12.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.14 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 150.19 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ),

139.45 (d,  $J = 1.1$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ); 137.64 (q,  $^2J = 40.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{qu}}$ ); 131.36 (q,  $^2J = 32.9$  Hz  $\text{C}_{\text{qu}}$ ); 130.43 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.24 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.01 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 127.92 (2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.51 (q,  $^3J = 3.8$  Hz, 2xCH), 125.97 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 125.68 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.97 (q,  $^1J = 272.3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 119.21 (q,  $^1J = 270.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 118.01 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, CH); 114.51(2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 55.54 ( $\text{OCH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): = 3005 (w), 2942 (w), 2919 (w), 2845 (w), 1607 (w), 1508 (m), 1323 (s), 1253 (m), 1217 (w), 1185 (s), 1155 (m), 1131 (s), 1109 (m), 1072 (m), 1032 (m), 836 (m), 816 (s), 743 (m), 678 (w), 589 (m), 574 (m), 517 (m). MS (EI):  $m/z$  (%) = 437 ( $\text{M}^+$ , 100), 422 (10), 299 (13), 203 (3). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{O}_1\text{N}_3\text{F}_6$   $[\text{M}]^+$  is 437.09573, found 437.09537.

## 5.4 Daten Kristallstrukturanalyse

### Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 3f.

Identification code	AX0805	
Empirical formula	C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N	
Formula weight	467.51	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	a = 10.0237(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 22.4333(6) Å	$\beta = 114.7830(7)^\circ$ .
	c = 11.6174(3) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	2371.75(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.309 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.092 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	976	
Crystal size	0.440 x 0.320 x 0.200 mm <sup>3</sup>	
$\Theta$ range for data collection	1.816 to 27.997°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -29 ≤ k ≤ 29, -15 ≤ l ≤ 12	
Reflections collected	38023	
Independent reflections	5731 [R(int) = 0.0224]	
Completeness to $\Theta = 25.242^\circ$	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.98 and 0.92	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	5731 / 0 / 319	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.029	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0416, wR2 = 0.1074	
R indices (all data)	R1 = 0.0506, wR2 = 0.1179	

**Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 4d.**

Identification code	AX0791	
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> BrClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	
Formula weight	446.65	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	
Space group (Hall)	-P 2yn	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 12.1546(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	<i>b</i> = 8.3387(2) Å	$\beta = 106.6889(8)^\circ$ .
	<i>c</i> = 17.5782(5) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	1706.57(8) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.738 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	2.609 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	888	
Crystal size	0.386 x 0.356 x 0.110 mm <sup>3</sup>	
$\Theta$ range for data collection	1.819 to 28.498°.	
Index ranges	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 23	
Reflections collected	28265	
Independent reflections	4329 [R(int) = 0.0287]	
Completeness to $\Theta = 25.242^\circ$	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.76 and 0.60	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4329 / 0 / 237	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.018	
Final R indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0257, wR2 = 0.0612	
R indices (all data)	R1 = 0.0360, wR2 = 0.0662	

**Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 6e.**

Empirical formula	$C_{30}H_{19}F_6N$	
Formula weight	507.46	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	$a = 10.1247(3) \text{ Å}$	$\alpha = 83.7851(7)^\circ$ .
	$b = 10.3217(3) \text{ Å}$	$\beta = 86.1847(7)^\circ$ .
	$c = 11.6681(3) \text{ Å}$	$\gamma = 75.1643(6)^\circ$ .
Volume	$1170.83(6) \text{ Å}^3$	
Z	2	
Density (calculated)	$1.439 \text{ Mg/m}^3$	
Absorption coefficient	$0.117 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	520	
Crystal size	$0.492 \times 0.463 \times 0.414 \text{ mm}^3$	
$\Theta$ range for data collection	1.757 to 27.996°.	
Index ranges	$-13 \leq h \leq 13, -13 \leq k \leq 13, -15 \leq l \leq 15$	
Reflections collected	35969	
Independent reflections	5663 [R(int) = 0.0214]	
Completeness to $\Theta = 25.242^\circ$	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.95 and 0.92	
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Data / restraints / parameters	5663 / 0 / 335	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.044	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0416, wR2 = 0.1094$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0479, wR2 = 0.1163$	
Extinction coefficient	n/a	

**Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 13a.**

Empirical formula	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3$	
Formula weight	264.11	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/c$	
Unit cell dimensions	$a = 11.3667(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 7.37780(10)$ Å	$\beta = 2.0065(8)^\circ$ .
	$c = 13.0869(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	1096.81(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.599 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.568 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	536	
Crystal size	0.446 x 0.408 x 0.240 mm <sup>3</sup>	
$\Theta$ range for data collection	1.793 to 27.991°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -9 ≤ k ≤ 9, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	21919	
Independent reflections	2639 ( $R_{\text{int}} = 0.0216$ )	
Completeness to $\theta = 25.242^\circ$	100.0 %	
Max. and min. transmission	0.88 and 0.79	
Data / restraints / parameters	2639 / 0 / 154	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.043	
Final $R$ indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0295$ , $wR_2 = 0.0781$	
$R$ indices (all data)	$R_1 = 0.0320$ , $wR_2 = 0.0806$	
Largest diff. peak and hole	0.384 and -0.187 e.Å <sup>-3</sup>	



**Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 22i.**

Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> S
Formula weight	311.78
Temperature	150(2) K
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
Unit cell dimensions	a = 14.6467(2) Å      α = 90°. b = 7.51310(10) Å      β = 112.1992(5)°. c = 13.2255(2) Å      γ = 90°.
Volume	1347.48(3) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.537 Mg/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.433 mm <sup>-1</sup>
F(000)	640
Crystal size	0.542 x 0.416 x 0.304 mm <sup>3</sup>
Θ range for data collection	1.502 to 28.997°.
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -9 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	20079
Independent reflections	3591 [R(int) = 0.0211]
Max. and min. transmission	0.88 and 0.82
Data / restraints / parameters	3591 / 0 / 190
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.054
Final R indices [I > σ(I)]	R1 = 0.0367, wR2 = 0.1039
R indices (all data)	R1 = 0.0414, wR2 = 0.1092
Largest diff. peak and hole	0.465 and -0.487 e.Å <sup>-3</sup>

**Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 27c.**

Empirical formula	$\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{F}_9\text{N}_3$	
Formula weight	475.32	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	<i>Pbca</i>	
Unit cell dimensions	$a = 7.46280(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 18.7013(3)$ Å	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 26.7534(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	$3733.81(10)$ Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.691 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.165 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1904	
Crystal size	0.494 x 0.270 x 0.162 mm <sup>3</sup>	
Θ for data collection	1.522 to 26.996°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 6, -23 ≤ k ≤ 23, -34 ≤ l ≤ 34	
Reflections collected	34107	
Independent reflections	4073 ( $R_{\text{int}} = 0.0216$ )	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Max. and min. transmission	0.97 and 0.91	
Data / restraints / parameters	4073 / 51 / 326	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.031	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0425$ , $wR_2 = 0.1107$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.0494$ , $wR_2 = 0.1184$	
Largest diff. peak and hole	0.498 and -0.383 e.Å <sup>-3</sup>	

## Literaturnachweis

- [1] M. Beller, C. Bolm, *Transition metals for organic synthesis building blocks and fine chemicals*, Wiley-VCH, Weinheim u.a.
- [2] *Catalysis : an integrated approach*, 2., rev. and enl. ed., 2. impr ed., Elsevier, Amsterdam u.a., **2000**.
- [3] G. C. Bond, *Heterogeneous catalysis principles and applications*, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford, **1987**.
- [4] G. C. Bond, *Metal-catalysed reactions of hydrocarbons*, Springer, New York, NY.
- [5] R. A. v. Santen, *Chemical kinetics and catalysis*, Plenum Press, New York u.a., **1995**.
- [6] in *Bioluminescence*, WORLD SCIENTIFIC, **2012**, pp. i-xxvii.
- [7] in *Bioluminescence*, WORLD SCIENTIFIC, **2012**, pp. 1-29.
- [8] K. Matos, J. A. Soderquist, *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 461-470.
- [9] *Nachrichten aus der Chemie* **2002**, *50*, 1122-1127.
- [10] A. d. Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, *Metal-catalyzed cross-coupling reactions and more*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [11] E. Galardon, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. Hii, A. Jutand, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 1760-1763.
- [12] J. P. Michael, *Natural Product Reports* **1997**, *14*, 605-618.
- [13] J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro, *Malaria Journal* **2011**, *10*, 144-144.
- [14] K.-H. Altmann, G. Bold, G. Caravatti, A. Flörsheimer, V. Guagnano, M. Wartmann, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, *10*, 2765-2768.
- [15] J. Ding, D. G. Hall, *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 8227-8231.
- [16] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- [17] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- [18] O. Doebner, W. v. Miller, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1881**, *14*, 2812-2817.
- [19] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- [20] H. Amii, Y. Kishikawa, K. Uneyama, *Organic Letters* **2001**, *3*, 1109-1112.
- [21] C. S. Cho, B. H. Oh, J. S. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Chemical Communications* **2000**, 1885-1886.
- [22] M. Brad Nolt, Z. Zhao, S. E. Wolkenberg, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 3137-3141.
- [23] N. Eleya, A. Mahal, M. Hein, A. Villinger, P. Langer, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 2761-2774.
- [24] aJ. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123-3197; bK. L. Kirk, *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, *127*, 1013-1029; cS. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 320-330; dD. O'Hagan, *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, *131*, 1071-1081.
- [25] M. Shimizu, T. Hiyama, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 214-231.
- [26] H. Keller, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4637-4644.
- [27] Z. Wang, *Comprehensive organic name reactions and reagents*, Wiley, Hoboken, NJ, **2009**.
- [28] aJournal of the American Chemical Society **1945**, *67*, 347-348; bE. A. Steck, L. L. Hallock, A. J. Holland, L. T. Fletcher, *Journal of the American Chemical Society* **1948**, *70*, 1012-1015; cE. Roberts, E. E. Turner, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1927**, 1832-1857.
- [29] aW. S. Johnson, F. J. Mathews, *Journal of the American Chemical Society* **1944**, *66*, 210-215; bE. B. Mullock, R. Searby, H. Suschitzky, *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1970**, 829-833.
- [30] O. A. Akrawi, H. H. Mohammed, P. Langer, *Synlett* **2013**, *24*, 1121-1124.

- [31] Z. Khaddour, O. A. Akrawi, A. M. Hamdy, A. Suleiman, K. Jamous, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 554-557.
- [32] C. L. Deng, S. M. Guo, Y. X. Xie, J. H. Li, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2007, 1457-1462.
- [33] Y. Kitamura, S. Sako, A. Tsutsui, Y. Monguchi, T. Maegawa, Y. Kitade, H. Sajiki, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, 352, 718-730.
- [34] A. Chatterjee, T. R. Ward, *Catalysis Letters* **2016**, 146, 820-840.
- [35] aA. K. Danodia, R. K. Saunthwal, M. Patel, R. K. Tiwari, A. K. Verma, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, 14, 6487-6496; bH. H. Do, H. Q. Tran, L. Ohlendorf, T. N. Ngo, T. T. Dang, P. Ehlers, A. Villinger, P. Langer, *Synlett* **2015**, 26, 2429-2433.
- [36] M. Hussain, N. Thai Hung, N. Abbas, R. A. Khera, I. Malik, T. Patonay, N. Kelzhanova, Z. A. Abilov, A. Villinger, P. Langer, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2015**, 52, 497-505.
- [37] L. M. Daykin, J. S. Siddle, A. L. Ankers, A. S. Batsanov, M. R. Bryce, *Tetrahedron* **2010**, 66, 668-675.
- [38] R. Ballesteros-Garrido, B. Abarca, R. Ballesteros, C. Ramirez de Arellano, F. R. Leroux, F. Colobert, E. Garcia-Espana, *New Journal of Chemistry* **2009**, 33, 2102-2106.
- [39] G. Jones, in *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. Volume 83*, Academic Press, **2002**, pp. 1-70.
- [40] J. Aiguadé, C. Balagué, I. Carranco, F. Caturla, M. Domínguez, P. Eastwood, C. Esteve, J. González, W. Lumeras, A. Orellana, S. Preciado, R. Roca, L. Vidal, B. Vidal, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 3431-3436.
- [41] H. J. Lankau, B. Langen, C. Grunwald, N. Hoefgen, H. Stange, R. Dost, U. Egerland, Google Patents, **2012**.
- [42] X.-H. Liu, X.-Y. Xu, C.-X. Tan, J.-Q. Weng, J.-H. Xin, J. Chen, *Pest Management Science* **2015**, 71, 292-301.
- [43] A. Fagiolini, A. Comandini, M. C. Dell'Osso, S. Kasper, *CNS Drugs* **2012**, 26, 1033-1049.
- [44] aE. Li, Z. Hu, L. Song, W. Yu, J. Chang, *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22, 11022-11027; bJ. M. Cid, G. Tresadern, J. A. Vega, A. I. de Lucas, E. Matesanz, L. Iturrino, M. L. Linares, A. Garcia, J. I. Andrés, G. J. Macdonald, D. Oehlrich, H. Lavreysen, A. Megens, A. Ahnaou, W. Drinkenburg, C. Mackie, S. Pyper, D. Gallacher, A. A. Trabanco, *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55, 8770-8789.
- [45] aA. K. Sadana, Y. Mirza, K. R. Aneja, O. Prakash, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 38, 533-536; bH. Reimlinger, W. R. F. Lingier, *Chemische Berichte* **1975**, 108, 3787-3793.
- [46] J. Wu, Q. You, J. Lan, Q. Guo, X. Li, Y. Xue, J. You, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, 13, 5372-5375.
- [47] M. A. Schmidt, X. Qian, *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 5721-5726.
- [48] aM. S. Gibson, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1587-1589; bl. Mušič, B. Verček, *Synthetic Communications* **2001**, 31, 1511-1519; cM. Ciesielski, D. Pufky, M. Döring, *Tetrahedron* **2005**, 61, 5942-5947.
- [49] O. R. Thiel, M. M. Achmatowicz, A. Reichelt, R. D. Larsen, *Angewandte Chemie* **2010**, 122, 8573-8576.
- [50] G. Santhosh Kumar, C. Kurumurthy, P. Sambasiva Rao, B. Veeraswamy, P. Shanthan Rao, B. Narsaiah, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2015**, 52, 75-79.
- [51] aA. Pinner, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1897**, 30, 1871-1890; bA. Pinner, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 182-184; cA. Pinner, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1897**, 297, 221-271.
- [52] T. Huynh Dinh, J. Igolen, J. P. Marquet, E. Bisagni, J. M. Lhoste, *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41, 3124-3128.
- [53] aK. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44, 6173-6177; bM. Mondal, U. Bora, *Green Chemistry* **2012**, 14, 1873-1876.

- [54] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 4685-4696.
- [55] aR. P. W. Scott, *Faraday Symposia of the Chemical Society* **1980**, *15*, 49-68; bC. E. Bronnimann, R. C. Zeigler, G. E. Maciel, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 2023-2026.
- [56] G. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A* **2008**, *64*, 112-122.
- [57] G. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A* **2015**, *71*, 3-8.

